

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cytosar 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g citarabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cytosar uporabljamo predvsem za indukcijo in vzdrževanje remisije pri otrocih in odraslih bolnikih z akutno mieloično levkemijo. Učinkovito je tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi vrstami levkemij, kot sta akutna limfocitna levkemija in kronična mieloična levkemija v blastni preobrazbi. Zdravilo Cytosar lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatiki; slednje je pogosto najuspešnejše. Remisije akutne levkemije so bile kratkotrajne, če začetnemu indukcijskemu zdravljenju z zdravilom Cytosar ni sledilo vzdrževalno.

Zdravljenje z zdravilom Cytosar so preizkusili tudi pri bolnikih z različnimi drugimi raki, vendar je bilo učinkovito le pri majhnem številu bolnikov s solidnimi tumorji.

Zdravilo Cytosar je v kombinaciji z drugimi citostatiki uspešno tudi pri zdravljenju otrok z ne-Hodgkinovimi limfomi.

Citarabin se je v velikih odmerkih, v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki ali brez njih, izkazal za učinkovitega pri zdravljenju rezistentne levkemije, visoko rizične levkemije in pri relapsih akutne levkemije.

Intratekalna uporaba zdravila Cytosar samega ali v kombinaciji z metotreksatom in natrijevim hidrokortizonsukcinatom je učinkovita za preprečevanje ali zdravljenje levkemije osrednjega živčevja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cytosar peroralno ni učinkovito. Odmerjanje in način uporabe se spreminjata glede na izbrani način zdravljenja. Zdravilo Cytosar lahko dajemo intravensko v obliki infuzije ali injekcije, subkutano ali intratekalno. Pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti pri uporabi zdravila Cytosar **ne smemo uporabljati topila, ki vsebuje benzilalkohol** (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri nekaterih bolnikih se je na mestu injiciranja ali infundiranja pojavil tromboflebitis, redko sta se na mestu subkutanega dajanja pojavila bolečina ali vnetje. Večina bolnikov je zdravilo dobro prenašala.

Bolniki bolje prenašajo velike odmerke zdravila Cytosar, če ga dajemo v hitri intravenski injekciji kot pa v počasni infuziji. Pojav je povezan s hitro inaktivacijo citarabina in kratko izpostavljenostjo

dovzetnih normalnih in neoplastičnih celic velikim odmerkom citarabina po hitri injekciji zdravila. Kaže, da se normalne in neoplastične celice na oba načina dajanja zdravila odzivajo podobno; za nobenega od teh načinov dajanja pa niso uspeli dokazati jasne klinične prednosti.

Odmerjanje

Akutna mieloična levkemija

Običajni odmerki: Pri indukcijskem zdravljenju akutne mieloične levkemije običajno uporabljamo 100 mg/m² citarabina na dan v neprekinjeni intravenski infuziji 7 dni zapored ali intravensko 100 mg/m² naenkrat, vsakih 12 ur, prav tako 7 dni zapored, v kombinaciji z drugimi citostatiki.

Veliki odmerki: 2-3 g/m² v 1-3 urni intravenski infuziji vsakih 12 ur 2-6 dni, kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki. Pri intravenski uporabi velikih odmerkov zdravila Cytosar ne smemo uporabljati topila, ki vsebuje benzilalkohol (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6); enako velja za uporabo pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti. Mnogi zdravniki pripravljajo zdravilo Cytosar z 9 mg/ml fiziološko raztopino za injiciranje brez konzervansov in raztopino uporabijo takoj.

Subkutani odmerki: Običajno 20-100 mg/m², glede na indikacijo, za katero se bolnik zdravi, in uporabljeni režim zdravljenja.

Zdravnik se mora pred pričetkom zdravljenja levkemije in pediatričnega ne-Hodgkinovega limfoma seznaniti z ustrežno literaturo in s trenutnimi priporočili za uporabo.

Levkemija osrednjega živčevja

Pri intratekalni uporabi zdravila Cytosar ne smemo uporabljati topila, ki vsebuje benzilalkohol (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6); enako velja za uporabo pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti. Mnogi zdravniki pripravljajo zdravilo Cytosar z 9 mg/ml fiziološko raztopino za injiciranje brez konzervansov in raztopino uporabijo takoj.

Zdravilo Cytosar dajemo intratekalno pri akutni levkemiji v enkratnih dnevni odmerkih od 5 mg/m² do 75 mg/m² telesne površine 4 dni zapored ali vsake 4 dni. Najpogostejši način dajanja je 30 mg/m² vsake 4 dni, do normalizacije likvorja. Temu običajno sledi še en dodatni odmerek. Način zdravljenja osrednjega živčevja z zdravilom Cytosar je odvisen od vrste in obsega prizadetosti ter učinkovitosti predhodnega zdravljenja s citostatiki.

Zdravilo Cytosar uporabljamo intratekalno v kombinaciji z natrijevim hidrokortizonsukcinatom in metotreksatom profilaktično pri otrocih z novo odkrito akutno limfocitno levkemijo ali za zdravljenje levkemije osrednjega živčevja. Sullivan poroča, da profilaktično zdravljenje s tremi zdravili prepreči pozni pojav levkemije osrednjega živčevja, ozdravitev in preživetje sta podobna kot pri bolnikih, pri katerih so kot profilaktično zdravljenje uporabljali obsevanje CŽS in intratekalno dani metotreksat. Uporabljal je Cytosar v odmerku 30 mg/m², natrijev hidrokortizonsukcinat v odmerku 15 mg/m² in metotreksat v odmerku 15 mg/m² (absolutni največji enkratni odmerek metotreksata je 15 mg). Zdravnik se mora zavedati tega režima odmerjanja in upoštevati, da odmerjanje metotreksata pri pediatričnih bolnikih sicer temelji na starosti in ne na telesni površini.

Profilaktično zdravljenje s tremi zdravili, ki sledi uspešnemu zdravljenju akutne meningealne reakcije, je lahko koristno. Pred začetkom zdravljenja se mora zdravnik seznaniti z literaturo s tega področja.

Intratekalna uporaba zdravila Cytosar lahko povzroči sistemske neželene učinke. Zato moramo redno spremljati krvno sliko, včasih pa tudi spremeniti zdravljenje. Hudi neželeni učinki so redki (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če uporabljamo zdravilo Cytosar intratekalno in intravensko tekom nekaj dni, je povečano tveganje pojava neželenih učinkov za hrbtnjačo; odločitev za sočasno intratekalno in intravensko dajanje zdravila Cytosar v resnih, življenje ogrožajočih primerih je prepuščena preudarni izbiri zdravnika. Omejeni levkemični infiltrati osrednjega živčevja so lahko na zdravilo Cytosar neodzivni, zato je primernejše obsevanje z ionizirajočimi žarki.

Pediatrična populacija

Pri otrocih se zdravilo Cytosar uporablja podobno kot pri odraslih.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Raztopina ne sme priti v stik s kožo. Upoštevati je treba standardne postopke, ki so predpisani za ravnanje s citotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Topila, ki vsebuje benzilalkohol, se za pripravo zdravila ne sme uporabiti v naslednjih primerih: intravenska uporaba velikih odmerkov, intratekalna uporaba ali uporaba pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi in moški naj med zdravljenjem in še nekaj mesecev po zdravljenju uporabljajo ustrezno kontracepcijo.

Splošno

Zdravilo Cytosar lahko dajejo le zdravniki z ustreznimi izkušnjami pri kemoterapiji bolnikov z rakom. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cytosar mora zdravnik pretehtati tako koristi kot morebitne neželene učinke zdravljenja. Zdravnik se mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cytosar seznaniti s spodaj naštetimi posebnostmi zdravljenja.

Indukcijsko zdravljenje moramo izvajati v ustanovi, kjer so na voljo ustrezni laboratoriji za preiskave, ter načini, ki omogočajo spremljanje, preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov in zapletov.

Glavni neželeni učinek zdravila Cytosar je zaviranje delovanja kostnega mozga z levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo. Manj resni neželeni učinki vključujejo navzeo, bruhanje, diarejo, bolečine v trebuhu, ustne razjede in okvaro jeter.

Hematološki neželeni učinki

Zdravilo Cytosar deluje močno zaviralno na kostni mozeg; jakost zaviralnega delovanja je odvisna od odmerka in režima dajanja zdravila. To moramo upoštevati, ko se odločamo za zdravljenje pri bolnikih, ki so neposredno pred tem prejeli zdravila, ki so delovala zaviralno na kostni mozeg. Zdravljenje moramo skrbno spremljati. Med indukcijskim zdravljenjem vsak dan določamo število levkocitov in trombocitov. Ko blastne celice izginejo iz periferne krvi, moramo pogosto pregledovati kostni mozeg. Če zaradi zaviralnega delovanja na kostni mozeg med zdravljenjem z zdravilom Cytosar pride do zmanjšanja števila trombocitov pod $50.000/\text{mm}^3$ oziroma nevtrofilnih polimorfonuklearnih granulocitov pod $1.000/\text{mm}^3$, moramo spremeniti ali pa celo ukiniti zdravljenje. Število krvnih celic v periferni krvi se po prenehanju uporabe zdravila lahko še naprej zmanjšuje in po 12 do 24 dnevih doseže minimum. Kadar je to indicirano, lahko nadaljujemo z zdravljenjem, ko se pojavijo nedvoumni znaki okrevanja kostnega mozga. Na voljo moramo imeti načine za zdravljenje zapletov, ki se pojavijo kot posledica zaviranja kostnega mozga (okužbe zaradi granulocitopenije in poškodb drugih obrambnih mehanizmov in krvavitve predvsem zaradi trombocitopenije).

Opisan je primer, kjer je bolnik takoj po intravenski aplikaciji zdravila Cytosar potreboval oživljanje zaradi akutne odpovedi srca in pljuč po anafilaktični reakciji.

Uporaba običajnih odmerkov

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Cytosar v običajnih odmerkih in v kombinaciji z drugimi zdravili, se je pojavil peritonitis in kolitis, ki sta ju spremljali nevtropenija in trombocitopenija. Pri bolnikih je bilo zdravljenje uspešno brez operacije. Pri otrocih z akutno mieloično levkemijo, ki so poleg drugih zdravil dobivali zdravilo Cytosar intratekalno in intravensko v običajnih odmerkih, se je razvila pozna napredujoča paraliza, ki se je končala s smrtjo.

Uporaba velikih odmerkov

Za razliko od zdravljenja z običajnimi odmerki zdravila Cytosar, so pri rabi velikih odmerkov (2-3 g/m²) opisani hudi, lahko tudi smrti, primeri toksičnih učinkov na osrednje živčevje, prebavila in pljuča. Ti zapleti vključujejo prehodno prizadetost roženice in hemoragični konjunktivitis, ki ga lahko preprečimo ali zmanjšamo s preventivnim dajanjem glukokortikoidov v obliki kapljic za oči; prizadetost velikih in malih možganov s spremembo osebnosti, somnolenco, konvulzijami in komo, ki so običajno prehodne; hude razjede prebavil s cistoidno črevesno pnevmatozo, ki lahko vodi do peritonitisa; sepo in jetrni absces; pljučni edem; okvaro jeter in zvečano koncentracijo bilirubina; nekrozo črevesja in vnetjem kolona.

Pri odraslih bolnikih z akutno mieloično levkemijo se je po zdravljenju z velikimi odmerki zdravila Cytosar, daunorubicina in asparaginaze pojavila periferna motorična in senzorična nevropatija. Bolnike, ki prejemajo velike odmerke zdravila Cytosar, moramo skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava nevropatije. V teh primerih moramo prilagoditi odmerek zdravila in način dajanja tako, da bi se izognili nastanku sicer redke, a trajne nevrološke prizadetosti.

Pri eksperimentalnem dajanju ciklofosfamida in velikih odmerkov zdravila Cytosar pred presaditvijo kostnega mozga so poročali o kardiomiopatiji s posledično smrtjo, slednje je lahko v zvezi s kemoterapevtsko shemo.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki zdravila Cytosar so poročali o hudih in včasih smrtnih toksičnih učinkih na pljuča, akutni dihalni stiski in pljučnem edemu. Opisan je zaplet, ko je pri eksperimentalnem zdravljenju relapsa levkemije z velikimi odmerki zdravila Cytosar prišlo do akutne dihalne stiske in pljučnega edema s povečanjem srca na rentgenogramu.

Pri hitrem intravenskem dajanju velikih odmerkov zdravila Cytosar je bilo bolnikom pogosto slabo in so lahko bruhalo več ur. Te težave so manjše, če dajemo zdravilo v infuziji.

Pri intratekalnem dajanju zdravila Cytosar najpogosteje navajajo slabost, bruhanje in zvišano telesno temperaturo. Ti pojavi so blagi in prehodni. Med neželenimi učinki so opisali tudi paraplegijo. Pri 5 otrocih, ki so poleg zdravila Cytosar intratekalno prejemali še metotreksat in hidrokortizon ter obsevali glavo z ionizirajočimi žarki, se je pojavila nekrotizirajoča levkoencefalopatija. Opisani so posamezni primeri nevrotoksičnosti. Dva bolnika v remisiji akutne levkemije sta oslepela, ko sta poleg drugih citostatikov profilaktično intratekalno prejela Cytosar in obsevala glavo z ionizirajočimi žarki.

Redko so opisane hude oblike izpuščaja z deskvamacijo kože. Popolna alopecija je bolj pogosta pri zdravljenju z velikimi odmerki zdravila Cytosar kot pri običajnih odmerkih.

Možna je indukcija sekundarnih tumorjev.

Med zdravljenjem je pomembna dobra hidracija.

Letargija je lahko prvi znak prizadetosti osrednjega živčevja.

Bolnik naj skrbi za ustno nego.

Delovanje jeter in ledvic

Jetra razgradijo znatno količino danega zdravila. Pri bolnikih z znaki okvare jeter ali ledvic je večja verjetnost okvare centralnega živčevja pri zdravljenju z velikimi odmerki zdravila Cytosar. Zdravilo moramo pri bolnikih z znaki okvare jeter ali ledvic uporabljati previdno in v manjših odmerkih. Med zdravljenjem z zdravilom Cytosar redno preverjamo delovanje kostnega mozga, jeter in ledvic.

Nevrološki neželeni učinki

Poročali so o primerih hudih nevroloških neželenih učinkov, vse od glavobola do paralize, kome in možganski kapi podobnih epizod, večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so intravenski citarabin prejeli v kombinaciji z intratekalnim metotreksatom (glejte poglavje 4.5).

Sindrom lize tumorja

Tako kot drugi citostatiki lahko tudi zdravilo Cytosar zveča koncentracijo sečne kisline v krvi zaradi hitrega razpada rakavih celic. Med zdravljenjem mora zdravnik redno spremljati koncentracijo sečne kisline v krvi in v primeru zvečanja ustrezno ukrepati.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kombinacijo zdravila Cytosar in drugih zdravil, so opisali primere akutnega pankreatitisa.

Citarabinski sindrom

Med zdravljenjem se lahko pojavi citarabinski sindrom (glejte tudi poglavje 4.8).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zdravilo Cytosar samo ali v kombinaciji z nekaterimi drugimi učinkovinami poveča dovzetnost za okužbe z virusi, bakterijami, glivicami, paraziti in saprofiti (glejte tudi poglavje 4.8).

Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Uporaba živih ali živih oslavljenih cepiv lahko pri bolnikih, ki imajo zaradi uporabe kemoterapevtikov, vključno s citarabinom, zavrt imunski sistem, privede do hudih ali smrtnih okužb. Pri bolnikih, ki prejemajo citarabin, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Takšne bolnike se lahko cepi z inaktiviranimi cepivi, vendar pa je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

Toksičnost benzilalkohola

Pri pediatričnih bolnikih je benzilalkohol povezan z resnimi neželenimi učinki, vključno s »sindromom lovljenja sape« (gaspingsyndrome) in smrtjo. Z običajnimi terapevtskimi odmerki tega zdravila se običajno vnese količina benzilalkohola, ki je veliko manjša od količin, o katerih so poročali v povezavi s »sindromom lovljenja sape«. Vendar najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Tveganje toksičnosti benzilalkohola je odvisno od uporabljene količine in sposobnosti jeter za detoksifikacijo te kemične snovi. Toksičnost je verjetnejša pri nedonošenčkih in dojenčkih z majhno porodno telesno maso. Benzilalkohol lahko povzroči toksične in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti. Pri pripravi velikih odmerkov ali pri pripravi za intratekalno uporabo zdravila Cytosar ne smemo uporabljati topila, ki vsebuje benzilalkohol. Za pripravo lahko uporabimo 9 mg/ml fiziološko raztopino brez konzervansov (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Informacije o pomožni snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin

Pri bolnikih, ki so jemali beta-acetildigoksin in se zdravili s citostatiki, kot so ciklofosamid, vinkristin in prednizon z ali brez zdravila Cytosar ali prokarbazina, so opazili reverzibilno zmanjšanje plazemske koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnotežja in spremembe v izločanju glikozidov skozi ledvice. Spremembe plazemske koncentracije digitoksina v stanju dinamičnega ravnovesja pa niso opazili. Med citostatičnim zdravljenjem je zato potrebno neprestano spremljati koncentracijo digoksina, pri teh bolnikih lahko razmislimo o zdravljenju z digitoksinom.

Gentamicin

In vitro poskusi o medsebojnem vplivu gentamicina in citarabina so potrdili zmanjšano občutljivost sevov *Klebsiella pneumoniae* na gentamicin. V skladu s temi izsledki bi morali pri bolnikih z okužbo s *Klebsiella pneumoniae*, ki se po zdravljenju z gentamicinom ne izboljšuje, ponovno pretehtati izbiro antibiotika.

Fluorocitozin

Pri enem bolniku so na osnovi kliničnih znakov sklepali, da sočasno dajanje zdravila Cytosar zmanjša učinkovitost fluorocitozina. To je lahko posledica morebitnega kompetitivnega zaviranja vstopanja fluorocitozina v celice.

Metotreksat

Intravenski citarabin, ki se daje sočasno z intratekalnim metotreksatom, lahko poveča tveganje za hude nevrološke neželene učinke, kot so glavobol, paraliza, koma in možganski kapi podobne epizode (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nevarnosti za genotoksičnost je treba bolnicam v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem s citarabinom in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijo.

Zaradi nevarnosti za genotoksičnost je treba bolnikom s partnericami v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem s citarabinom in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Študije, ki bi poročale o uporabi citarabina pri nosečnicah, niso na voljo. Znano je, da je zdravilo Cytosar teratogeno za nekatere živalske vrste (glejte poglavje 5.3). Pred uporabo zdravila Cytosar pri nosečnicah ali ženskah, ki bi lahko zanosile, moramo skrbno pretehtati morebitne koristi in tveganje tako za mater kot za otroka. Ženskam v rodnem obdobju moramo med zdravljenjem z zdravilom Cytosar odsvetovati zanositev.

Pri uporabi zdravila Cytosar samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili med nosečnostjo so se rodili normalni otroci. Nekateri od njih so se rodili prezgodaj ali so imeli majhno telesno maso. Nekateri od rojenih otrok so spremljali od šest tednov do sedem let po izpostavitvi in v tem obdobju niso ugotovili nenormalnosti. En, navidez normalen otrok, je umrl po 90 dneh zaradi gastroenteritisa.

Poročali so o primerih kongenitalne nenormalnosti, predvsem ob izpostavljenosti ploda sistemski terapiji s citarabinom v prvem tromesečju nosečnosti. Med njimi so bile okvare distalnih delov zgornjih in spodnjih okončin ter deformacije okončin in ušes.

Pri otrocih, ki so bili izpostavljeni citarabinu *in utero*, so v neonatalni dobi poročali o pancitopeniji, prehodnem zmanjšanju števila levkocitov, hematokrita in trombocitov v periferni krvni sliki, motnjah ravnotežja elektrolitov, prehodni eozinofiliji, zvečanem številu IgM in hiperpireksiji, sepsi in smrti. Nekateri od teh otrok so se rodili prezgodaj.

Pri nosečnicah, ki so prejemale citarabin, so naredili terapevtske abortuse. Poročali so o normalnih plodovih, pa tudi o plodovih, ki so imeli povečano vranico in znake trisomije C v horionskem tkivu.

Zaradi nevarnosti, da citostatično zdravljenje okvari plod, še zlasti v prvem tromesečju nosečnosti, bi morali bolnice v rodnem obdobju, ki prejemajo zdravilo Cytosar, seznaniti z možnim tveganjem za plod in svetovati o smiselnosti nadaljevanja nosečnosti. Določeno, vendar znatno manjše tveganje obstaja tudi, če začnemo zdravljenje z zdravilom Cytosar v drugem ali tretjem tromesečju nosečnosti. Možno je, da se ženskam, ki so prejemale citarabin vso nosečnost, rodijo zdravi otroci. V teh primerih priporočajo spremljanje novorojenčkov.

Benzilalkohol, ki je dodan v topilu, lahko prehaja skozi placento (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se citarabin izloča v materino mleko. Ker se mnoga zdravila izločajo v mleko in bi tudi citarabin lahko povzročil okvare pri dojenčkih, se moramo ob upoštevanju koristi zdravljenja za mater odločiti za prekinitev dojenja v času zdravljenja z zdravilom Cytosar in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku ali pa za prekinitev zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv zdravila Cytosar na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ni bil sistematično ocenjen.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila (glejte tudi poglavje 4.4)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Ker deluje zdravilo Cytosar zaviralno na kostni mozeg, se lahko pojavijo anemija, levkopenija, trombocitopenija, zmanjšano število retikuloцитov in megaloblastoza. Stopnja neželenih učinkov je odvisna od velikosti odmerkov in načina dajanja. Morfološke spremembe celic zasledimo v razmazih kostnega mozga in periferne krvi.

Po petdnevem zdravljenju z zdravilom Cytosar v odmerkih od 50 mg/m² do 600 mg/m² na dan s stalno infuzijo ali z injekcijami, sledi levkopenija, ki ima dvojen potek. Število levkocitov se začne zmanjševati 24 ur po začetku zdravljenja, ne glede na število levkocitov pred zdravljenjem, velikost dnevnega odmerka in način dajanja. Najmanjše je število levkocitov od 7. do 9. dne. Temu sledi kratkotrajno povečanje z vrhom okrog 12. dne. Nato sledi drugo večje zmanjšanje števila levkocitov z najmanjšo vrednostjo med 15. in 24. dnem. V naslednjih 10 dneh sledi hitro zvečanje števila levkocitov nad normalno vrednost. Zmanjšanje števila trombocitov se pojavi 5. dan od začetka zdravljenja. Najmanjše je med 12. in 15. dnem. V naslednjih 10 dneh se število trombocitov hitro zveča nad normalno vrednost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zdravilo Cytosar samo ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki delujejo zaviralno na celični in protitelesni imunski odziv, poveča dovzetnost za okužbe z virusi, bakterijami, glivicami, paraziti in saprofiti. Okužbe so lahko blage, hujše ali pa celo smrtne.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Citarabinski sindrom

Med zdravljenjem se lahko pojavi citarabinski sindrom. Značilne zanj so zvišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in kosteh, bolečina v prsnem košu, makulopapulozni izpuščaj, konjunktivitis in oslabeledost. Običajno se pojavi 6 do 12 ur po dajanju zdravila. Kortikosteroidi so učinkoviti pri preprečevanju in zdravljenju tega sindroma. Ob sočasnem dajanju kortikosteroidov lahko zdravljenje z zdravilom Cytosar nadaljujemo.

Preglednica neželenih učinkov

Poročani neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem MedDRA in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki (običajno zdravljenje in zdravljenje z velikimi odmerki)

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	sepsa, pljučnica, okužbe ^a

neznana pogostnost	celulitis na mestu injiciranja
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	depresija kostnega mozga, trombocitopenija, anemija, megaloblastna anemija, levkopenija, zmanjšano število retikulocitov
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	anafilaksija, alergijski edem
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	pomanjkanje apetita
Bolezni živčevja	
neznana pogostnost	nevrotoksičnost, nevritis, omotica, glavobol
Očesne bolezni	
neznana pogostnost	konjunktivitis ^b
Srčne bolezni	
neznana pogostnost	Perikarditis, sinusna bradikardija
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	
neznana pogostnost	dispneja, orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	stomatitis, razjede v ustih, analna razjeda, analno vnetje, diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu
neznana pogostnost	pankreatitis, razjeda požiralnika, ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti	nenormalno delovanje jeter
neznana pogostnost	zlatenica
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija, izpuščaji
pogosti	razjeda na koži
neznana pogostnost	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, urtikarija, pruritus, pegavost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	citarabinski sindrom
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	okvara ledvic, retencija urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura
neznana pogostnost	bolečina v prsih, reakcija na mestu injiciranja ^c
Preiskave	
zelo pogosti	nenormalna biopsija kostnega mozga, nenormalni rezultati preiskave krvnega razmaza

^a lahko so blage, vendar tudi hude, včasih pa tudi smrtne

^b lahko se pojavi skupaj z izpuščajem in je lahko pri zdravljenju z velikimi odmerki hemoragičen

^c bolečina in vnetje na mestu subkutanega injiciranja

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju samo z velikimi odmerki (glejte tudi poglavje 4.4), so navedeni v spodnji preglednici:

Neželeni učinki (zdravljenje samo z velikimi odmerki)

Infekcijske in parazitske bolezni	
neznana pogostnost	jetrni absces
Psihiatrične motnje	
neznana pogostnost	osebnostna sprememba ^a
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	cerebralna disfunkcija, cerebelarna disfunkcija, somnolenca
neznana pogostnost	koma, konvulzije, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija
Očesne motnje	
zelo pogosti	motnje roženice
Srčne bolezni	
neznana pogostnost	kardiomiopatija ^b
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	sindrom akutne respiratorne stiske, pljučni edem
Bolezni prebavil	
pogosti	nekrotizirajoči kolitis
neznana pogostnost	nekroza v prebavilih, razjeda v prebavilih, črevesna pnevmatoza, peritonitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	poškodba jeter, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	luščenje kože

^a o osebnostni spremembi so poročali v povezavi s cerebralno in cerebelarno disfunkcijo.

^b s posledično smrtjo

Drugi neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z eksperimentalnimi srednje velikimi odmerki citarabina (1 g/m²) in z drugimi kemoterapevtiki (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16) ali brez njih, so poročali o difuzni intersticijski pljučnici brez znanega vzroka, ki bi lahko bila povezana s citarabinom.

Po zdravljenju relapsa levkemije z eksperimentalno velikimi odmerki citarabina so poročali o pojavu sindroma akutne dihalne stiske, ki je hitro napredoval v pljučni edem in radiografsko določeno kardiomegalijo. Poročali so o smrtnem izidu.

Intratekalna uporaba

Po intratekalni uporabi so najpogosteje poročali o navzei, bruhanju in zvišani telesni temperaturi; te reakcije so blage in običajno izginejo same od sebe. Poročali so o paraplegiji. Poročali so o nekrotizirajoči levkoencefalopatiji s konvulzijami ali brez njih; v nekaterih primerih so bili bolniki

zdravljeni tudi z intratekalno danim metrotreksatom in/ali hidrokortizonom, kot tudi z obsevanjem CŽS. Poročali so o izolirani nevrotoksičnosti. Pri dveh bolnikih v remisiji, ki so ju zdravili s kombinirano sistemsko kemoterapijo, profilaktičnim obsevanjem CŽS in intratekalnim citarabinom, se je pojavila slepota.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidota, ki bi zmanjšal delovanje prevelikih odmerkov zdravila Cytosar, ne poznamo. Dvanajst odmerkov po 4,5 g/m² v enourni intravenski infuziji na 12 ur je povzročilo nepovratno okvaro osrednjega živčevja in smrt.

Prevelik odmerek zdravila Cytosar deluje zaviralno na kostni mozeg. Preveliko odmerjanje lahko povzroča levkopenijo, zvečano tveganje za okužbe, trombocitopenijo in anemijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (animetaboliti), oznaka ATC: L01BC01

Citarabin, pirimidinski nukleozidni analog, je antineoplastik, ki zavira sintezo deoksiribonukleinske kisline. Poleg tega ima protivirusne in imunosupresivne lastnosti. Podrobne študije mehanizma citotoksičnosti *in vitro* kažejo, da citarabin primarno deluje tako, da zavira sintezo deoksicitidina, čeprav je za njegovo citostatično in citocidno delovanje morda pomembno tudi zaviranje citidin kinaz in vgraditev učinkovine v nukleinske kisline.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Citarabin pri peroralni uporabi ni učinkovit. Iz prebavil se absorbira manj kot 20 % zaužitega odmerka. Stalno koncentracijo v plazmi lahko dosežemo le s stalno intravensko infuzijo.

Pri dajanju zdravila Cytosar v mišico ali pod kožo dosežemo največjo koncentracijo v plazmi po 20 do 60 minutah, vendar je znatno manjša kot pri intravenskem dajanju.

Koncentracija citarabina v plazmi je lahko zelo različna, pa čeprav bolniki dobivajo enake odmerke zdravila Cytosar. Izsledki nekaterih raziskav so potrdili, da je klinična učinkovitost citarabina sorazmerna s koncentracijo v plazmi. Pri velikih koncentracijah citarabina v plazmi je večja verjetnost, da dosežemo hematološko remisijo bolezni.

Porazdelitev

Pri terapevtskih koncentracijah od 0,005 do 1,0 mg/l je v plazmi 13,3 % citarabina vezanega na beljakovine. Odstotek vezanega zdravila ni odvisen od koncentracije zdravila v terapevtskem območju. Po intravenskem dajanju velikih odmerkov od 2 do 3 g/m² citarabina na 12 ur so ugotovili, da zdravilo dobro prehaja v osrednje živčevje. Razporeditev citarabina med možganske ovojnice in morda tudi v možganovino je ugodnejša pri velikih intravenskih odmerkih kot pri dajanju običajnih intratekalnih odmerkov. Pri bolnikih, ki so prejeli običajne odmerke zdravila Cytosar v stalni subkutani ali intravenski infuziji, se koncentracije v likvorju niso razlikovale glede na način dajanja.

Biotransformacija

Citarabin se presnavlja s pomočjo deoksicitidin kinaze in drugih nukleotidnih kinaz v nukleotid trifosfat, ki je učinkovit zaviralec DNK polimeraze. Citarabin se spremeni v aktivno obliko s fosforilacijo v levkemičnih blastnih celicah in celicah normalnega kostnega mozga. Pod vplivom citidin deaminaze se citarabin hitro deaminira v neaktivni metabolit uracil arabinosid (1-beta-D-arabinofuranosiluracil). Slednje poteka predvsem v jetrih, v manjši meri pa tudi v krvi in drugih tkivih. Menijo, da je razmerje med kinazo in deaminazo pomemben dejavnik, ki vpliva na občutljivost ali odpornost celic na citarabin.

Izločanje

Po hitri intravenski injekciji se citarabin izloča iz plazme dvofazno. Po začetnem obdobju porazdelitve v telesu z razpolovnim časom 10 minut sledi obdobje izločanja z razpolovnim časom od 1 do 3 ure. V 24 urah se približno 80 % prejetega odmerka izloči z urinom. Od tega se ga 90 % izloči kot 1-beta-D-arabinofuranosiluracil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Najpomembnejši toksični učinek citarabina, ki omejuje odmerek in ki so ga opazili pri vseh testiranih vrstah, je mielosupresija; le-ta se kaže z megaloblastozo, retikulocitopenijo, levkopenijo in trombocitopenijo. Drugi tarčni organi so jetra, ledvica in možgani. Citarabin povzroča obsežne poškodbe kromosomov, vključno z lomljenjem kromatid, poročali so o maligni preobrazbi celic v celičnih kulturah glodalcev. Citarabin je embriotoksičen in teratogen in povzroča peri- in postnatalno toksičnost pri različnih vrstah. O formalnih študijah plodnosti ni podatkov, vendar so pri miših po zdravljenju s citarabinom opazili nenormalnosti glavic semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- koncentrirana klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilu Cytosar zaradi fizikalne inkompatibilnosti ne smemo dodajati heparina, insulina, 5-fluorouracila, oksacilina, penicilina G in natrijevega metilprednizolonsukcinata.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 5 let

Rok uporabnosti in shranjevanje po rekonstituciji

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila Cytosar, pripravljenega z vodo za injekcije oziroma z bakteriostatično vodo za injekcije z 9 mg/ml benzilalkohola, sta bili dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter za 24 ur pri temperaturi do 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z eno vialo, ki je lahko dodatno ovita v prozoren plastičen ovoj, iz brezbarvnega stekla (steklo hidrolitske odpornosti, tip I) in s prebodnim brombutilnim gumijastim zamaškom, s praškom za raztopino za injiciranje/infundiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Cytosar uporabljamo predvsem v raztopini za enkratno dajanje.

Cytosar prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje lahko raztopimo v vodi za injekcije, 9 mg/ml fiziološki raztopini ali 50 mg/ml raztopini glukoze.

Če je pripravek namenjen večkratnemu dajanju, mora vsebovati benzilalkohol.

Za dajanje velikih odmerkov, intratekalno dajanje ter uporabo pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti je priporočljivo topilo 9 mg/ml fiziološka raztopina brez benzilalkohola (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Največja koncentracija zdravila Cytosar, ki jo lahko uporabljamo, je 100 mg/ml.

Če želimo, da bo pripravljena raztopina vsebovala 100 mg/ml, moramo 1 g Cytosar praška za raztopino za injiciranje/infundiranje dodati 9,4 ml topila.

Citarabin je kompatibilen in obstojen v raztopini 50 mg/ml glukoze z navedenimi učinkovinami v naslednjih koncentracijah do 8 ur: citarabin 0,8 mg/ml in natrijev cefalotin 1,0 mg/ml; citarabin 0,4 mg/ml in natrijev prednizolonfosfat 0,2 mg/ml; citarabin 16 µg/ml in vinkristin sulfat 4 µg/ml. Citarabin je fizikalno kompatibilen z metotreksatom.

Upoštevati je treba naslednje varnostne ukrepe, ki veljajo za vse citostatike:

- osebe mora biti usposobljeno za pravilne postopke priprave in ravnanja z zdravilom,
- vse noseče članice osebja je treba izključiti iz opravljanja teh nalog,
- člani osebja, ki rokujejo z zdravilom, morajo nositi zaščitna oblačila: očala, halje, maske in rokavice za enkratno uporabo,
- za pripravo zdravila je treba določiti poseben prostor (po možnosti z vertikalnim laminarnim pretokom zraka); delovno površino je treba zaščititi z absorptivnim papirjem s plastificirano zadnjo stranjo,
- vse predmete za pripravo, apliciranje in čiščenje, vključno z rokavicami, je treba dati v vreče za enkratno uporabo, namenjene za zelo nevarne odpadke, in jih sežgati pri visoki temperaturi,
- če zdravilo po nesreči pride v stik s kožo ali očmi, ju je treba takoj dobro umiti z obilico vode, milom in vodo ali raztopino natrijevega bikarbonata ter poiskati zdravniško pomoč,
- naključno pokaplano ali razlito zdravilo je treba počistiti z raztopino natrijevega hipoklorita (1 %) in nato z vodo,
- vse materiale, uporabljene za čiščenje, je treba zavreči, kot je opisano zgoraj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00433/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 06.04.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2023