

1. IME ZDRAVILA

Citarabin Accord 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 20 mg citarabina.

Ena viala z 2 ml raztopine vsebuje 40 mg citarabina.

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 100 mg citarabina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje < 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Vrednost pH: 7,0 do 9,5

Osmolarnost: pribl. 300 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za indukcijo remisije akutne mieloične levkemije pri odraslih in za druge vrste akutnih levkemij pri odraslih in otrocih, vključno s profilakso in zdravljenjem reakcije centralno živčnega sistema (CŽS) (meningealna levkemija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Citarabin Accord 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjeno intravenski, intramuskularni, subkutani in intratekalni uporabi.

Subkutano injiciranje bolniki večinoma dobro prenašajo in je priporočljivo pri vzdrževalnem zdravljenju.

Zdravilo Citarabin Accord 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko razredči s sterilno vodo za injekcije, glukozo za intravensko infundiranje ali natrijevim kloridom za intravensko infundiranje.

Zdravljenje s citarabinom lahko uvede le zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem s citostatiki ali pa mora zdravljenje potekati po posvetu z njim. Podati je mogoče le splošna priporočila, saj se za zdravljenje akutne levkemije skoraj izključno uporablja kombinacija citostatikov.

Priporočila glede odmerjanja je mogoče podati glede na telesno maso (mg/kg) ali glede na telesno površino (mg/m²). Priporočljivi odmerki se lahko iz tistih, ki temeljijo na telesni masi, v tiste, ki temeljijo na telesni površini, pretvorijo s pomočjo nomogramov.

Indukcija remisije:

Neprekinjeno zdravljenje: Običajni odmerek pri levkemiji je 2 mg/kg/dan, ki se daje s hitro intravensko injekcijo deset dni. Če po desetih dneh nista opažena terapevtski odziv ali toksičnost, se lahko odmerek poviša na 4 mg/kg/dan, dokler nista dosežena terapevtski odziv ali toksičnost. S temi odmerki se lahko pri skoraj vseh bolnikih doseže toksičnost.

Dnevno se lahko v 1–24 urah infundira odmerek od 0,5 mg/kg/dan do 1 mg/kg/dan in nato odmerek 2 mg/kg/dan, dokler ni opažena toksičnost. Nadaljujte do toksičnosti ali do remisije. Izidi enournih infuzij so bili zadovoljivi pri večini bolnikov.

Intermitentno zdravljenje: Citarabin se lahko daje v intermitentnih intravenskih odmerkih 3 mg/kg na dan do 5 mg/kg na dan, pet dni zapored. Takšen cikel zdravljenja se lahko ponovi po 2 do 9 dneh premora in se ponavlja do pojava terapevtskega odziva ali toksičnosti.

O izboljšanju kostnega mozga so poročali 7–64 dni (povprečje 28 dni) po začetku zdravljenja.

V splošnem velja, da je pri bolnikih, pri katerih po poskusnem obdobju nista doseženi remisija ali toksičnost, priporočljivo previdno dajanje večjih odmerkov. Bolniki večje odmerke, ki se dajejo s hitro intravensko injekcijo, večinoma prenašajo bolje, kot če se ti dajejo s počasno infuzijo. Razlog za to razliko je hitra presnova citarabina in posledično kratkotrajno delovanje večjih odmerkov.

Citarabin so samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatiki, vključno z antraciklinom, dajali v odmerkih 100–200 mg/m²/24 ur z neprekinjeno infuzijo 5–7 dni. Dodatni cikli se lahko dajejo v intervalih 2–4 tednov, dokler ni dosežena remisija ali se pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Vzdrževalno zdravljenje: Za vzdrževanje remisije se lahko enkrat ali dvakrat na teden intravensko ali subkutano dajejo odmerki 1 mg/kg.

Citarabin so samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatiki v mesečnih intervalih z neprekinjeno infuzijo dajali tudi v odmerkih 100–200 mg/m² 5 dni zapored.

Intratekalna uporaba:

Bolniki so prejeli odmerke med 5 mg/m² in 30 mg/m² telesne površine.

Za zdravljenje meningealne levkemije je običajno vsake 4 dni uporabljen odmerek 30 mg/m² telesne površine, dokler niso rezultati preiskav cerebrospinalne tekočine normalni, čemur sledi še en dodatni odmerek. Injiciranje mora biti počasno. Glejte poglavje 4.8.

Visoki odmerki:

Citarabin se pod strogim zdravniškim nadzorom daje samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatiki v odmerkih 2–3 g/m² z intravensko infuzijo, ki traja 1–3 ure, vsakih 12 ur 2–6 dni (skupaj 12 odmerkov na cikel). Skupni odmerek zdravljenja ne sme preseči 36 g/m². Pogostost ciklov zdravljenja je odvisna od odziva na zdravljenje ter hematološke in nehematološke toksičnosti. Glejte tudi previdnostne ukrepe (poglavje 4.4) za pogoje prenehanja zdravljenja.

Pediatrična populacija: Kaže, da otroci večje odmerke prenašajo bolje kot odrasli. Kjer so odmerki navedeni v razponu, morajo večji odmerek prejeti otroci, manjšega pa odrasli.

Bolniki z jetrno in ledvično okvaro:

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic: odmerek je treba zmanjšati.

Citarabin se lahko dializira. Citarabin se zato ne sme dajati neposredno pred dializo ali po njej.

Starejši bolniki

Zdravljenje z večjimi odmerki pri bolnikih, starejših od 60 let, se lahko uvede le po natančni oceni razmerja tveganja in koristi. Ni podatkov, ki bi kazali na to, da je pri starejših potrebna sprememba odmerka. Kljub temu starejši bolniki toksičnih učinkov zdravila ne prenašajo tako dobro kot mlajši bolniki, zato je treba biti posebej pozoren na z zdravili povzročeno levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo ter uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kadar je to indicirano.

Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na citarabin ali katero koli pomožno snovi, navedenih v poglavju 6.1.

Anemija, levkopenija in trombocitopenija nemaligne etiologije (npr. aplazija kostnega mozga), razen kadar koristi odtehtajo tveganje.

Degenerativne in toksične encefalopatije, zlasti po uporabi metotreksata ali zdravljenju z ionizirajočim sevanjem.

Med nosečnostjo se zdravljenje s citarabinom uvede le, če je to nujno potrebno, pri čemer je treba pretehtati koristi zdravila za mater in morebitne nevarnosti za plod (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno:

Citarabin smejo uporabljati le zdravniki z izkušnjami s kemoterapijo za zdravljenje raka.

Opozorila:

Citarabin je močan zaviralec kostnega mozga; stopnja supresije je odvisna od odmerka zdravila in sheme dajanja zdravila. Pri bolnikih z obstoječo z zdravili povzročeno supresijo kostnega mozga je z zdravljenjem treba pričeti previdno. Bolniki, ki prejemajo to zdravilo, morajo biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, med indukcijskim zdravljenjem pa je treba pri teh bolnikih dnevno nadzirati število levkocitov in trombocitov. Po tem, ko blasti izginejo iz periferne krvi, je treba redno in pogosto opravljati preiskave kostnega mozga.

Glavni toksični učinek citarabina je supresija kostnega mozga z levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo, megaloplastozo in zmanjšanim številom retikulocitov. Manj resni toksični učinki vključujejo navzeo, bruhanje, drisko in bolečine v trebuhu, razjede v ustih in jetrno disfunkcijo (glejte poglavje 4.8).

Po 5-dnevnih neprekinjenih infuzijah ali enkratnih injekcijah odmerkov od 50 mg/m² do 600 mg/m² pride do zmanjšanja števila belih krvnih celic, ki poteka v dveh fazah. Ne glede na izhodiščno število, stopnjo odmerka ali shemo dajanja v prvih 24 urah nastopi padec, ki najnižjo vrednost doseže med 7. in 9. dnem. Temu sledi kratkotrajen vzpon, ki najvišjo vrednost doseže okrog dvanajstega dne. Drugi in globlji padec najnižjo vrednost doseže med 15. in 24. dnem. Nato v naslednjih 10 dneh sledi hiter vzpon nad izhodiščno vrednost. Zmanjšanje števila trombocitov je opazno po 5 dneh in najnižjo vrednost doseže med 12. in 15. dnem. V naslednjih 10 dneh nato sledi hiter vzpon nad izhodiščno vrednost.

Na voljo morajo biti ustanove za obvladovanje zapletov, ki lahko vključujejo smrtno supresijo kostnega mozga (okužba, ki je posledica granulocitopenije in drugih oslabljenih obrambnih mehanizmov telesa, in krvavitev, ki je posledica trombocitopenije).

Med zdravljenjem s citarabinom je prišlo do anafilaktičnih reakcij. Poročali so o primeru anafilaksije, ki je vodila v kardiopulmonalni zastoj in zahtevala reanimacijo. Do nje je prišlo neposredno po intravenski uporabi citarabina.

Pri eksperimentalnih shemah zdravljenja z večjimi odmerki citarabina (2 g/m²–3 g/m²) so poročali o hudih in občasno smrtnih toksičnih učinkih za CŽS, prebavila in pljuča (ki so drugačni od tistih, opaženih pri običajnih režimih zdravljenja s citarabinom). Te reakcije vključujejo reverzibilne toksične učinke za roženico; cerebralne in cerebelarne disfunkcije, ki so običajno reverzibilne; somnolenco;

konvulzije; hude razjede v prebavilih, vključno s *pneumatosis cystoides intestinalis*, ki vodi v peritonitis; sepsa in jetrni absces; in pljučni edem.

Dokazano je bilo, da je citarabin mutagen in karcinogen za živali. Kadar se citarabin uporablja za dolgoročno zdravljenje bolnikov, je treba upoštevati možnost pojava zgoraj navedenih učinkov.

Previdnostni ukrepi:

Bolnike, ki prejemajo citarabin, je treba skrbno nadzorovati. Obvezno je pogosto spremljanje števila trombocitov in levkocitov. Zdravljenje je treba prekiniti ali prilagoditi, kadar je zaradi zdravljenja povzročene supresije kostnega mozga število trombocitov nižje od 50.000 ali število polimorfonuklearnih celic nižje od 1.000 na kubični mm. Število krvnih celic v periferni krvi lahko pada tudi po prekinitvi zdravljenja z zdravilom in doseže najnižje ravni po 12- do 24-dnevnem intervalu brez zdravljenja. Če je to indicirano, se zdravljenje znova začne, ko se pojavijo zanesljivi znaki okrevanja kostnega mozga (pri zaporednih preiskavah kostnega mozga). Bolnikov, ki zdravljenja začasno ne prejemajo, dokler niso dosežene »normalne« vrednosti periferne krvi, ni treba nadzorovati.

Pri odraslih bolnikih z akutno nelimfocitno levkemijo so po konsolidaciji z visokimi odmerki citarabina, davnorubicina in asparaginaze poročali o perifernih motoričnih in senzoričnih nevropatijah.

Bolnike, ki se zdravijo z visokimi odmerki citarabina, je treba opazovati za pojav nevropatije, saj bodo v izogib ireverzibilnim nevrološkim motnjam morda potrebne spremembe sheme zdravljenja.

Pri shemah zdravljenja z visokimi odmerki citarabina so se pojavili huda in včasih smrtna toksičnost za pljuča, sindrom dihalne stiske pri odraslem in pljučni edem.

Kadar je bilo za pripravo na presaditev kostnega mozga uporabljeno eksperimentalno zdravljenje z visokimi odmerki citarabina v kombinaciji s ciklofosfamidom, so poročali o primerih kardiomiopatije s smrtnim izidom. To je lahko odvisno od sheme zdravljenja.

Pri hitrem intravenskem dajanju je bolnikom pogosto slabo in lahko bruhamo več ur. Te težave niso tako hude, če zdravljenje prejmejo v obliki infuzije.

Pri bolnikih, zdravljenih z običajnimi odmerki citarabina v kombinaciji z drugimi zdravili, so poročali o občutljivosti v trebuhu (peritonitis) in guaiac-pozitivnem kolitisu, ki sta ju spremljali nevtropenija in trombocitopenija. Bolniki so se odzvali na neoperativno zdravljenje.

Pri otrocih z AML (akutno mieloično levkemijejo), ki so intratekalno in intravensko prejemali običajne odmerke citarabina v kombinaciji z drugimi zdravili, so poročali o zakasneli progresivni ascendentni paralizi s smrtnim izidom.

Jetrna in ledvična okvara

Kaže, da človeška jetra razstrupijo precejšnjo količino danega odmerka citarabina. Pri zdravljenju z visokimi odmerki citarabina je zlasti pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro verjetnost za pojav toksičnih učinkov na CZS večja. Zdravilo je pri bolnikih s slabšim delovanjem jeter treba uporabljati previdno in v manjših odmerkih.

Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter je citarabin treba uporabljati skrajno previdno.

Pri bolnikih, ki prejemajo citarabin, je treba redno preverjati delovanje kostnega mozga, jeter in ledvic.

Varnost tega zdravila za uporabo pri dojenčkih ni dokazana.

Kot druga citotoksična zdravila lahko citarabin povzroči hiperurikemijo, ki je posledica hitre lize neoplastičnih celic. Zdravnik mora pri bolniku nadzirati vrednosti sečne kisline v krvi in biti pripravljen uporabiti podporne in farmakološke ukrepe, potrebne za obvladovanje te težave.

Imunosupresivni učinki/Povečana dovzetnost za okužbe

Uporaba živih ali oslavljenih živih cepiv pri bolnikih, ki imajo zaradi kemoterapevtikov, vključno s citarabinom, oslavljen imunski sistem, lahko privede do resnih ali smrtnih okužb. Pri bolnikih, ki prejemajo citarabin, se je cepljenju z živimi cepivi treba izogibati. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko uporabljajo, vendar je odziv na takšna cepiva lahko zmanjšan.

Visoki odmerki

Tveganje za pojav toksičnih učinkov na CŽS je višje, če se visoki odmerki citarabina dajejo v kombinaciji z drugo vrsto zdravljenja, ki ima toksične učinke na CŽS, kot je radioterapija, ali pri bolnikih, ki so že prejemali intratekalno kemoterapijo za zdravljenje CŽS.

Sočasni transfuziji granulocitov se je treba izogibati, saj so poročali o hudi respiratorni insuficienci.

Kadar je bilo za pripravo na presaditev kostnega mozga uporabljeno eksperimentalno zdravljenje z visokimi odmerki citarabina v kombinaciji s ciklofosfamidom, so poročali o primerih kardiomiopatije s smrtnim izidom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 5 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin

Pri bolnikih, ki so prejemali beta-acetildigoksin in kemoterapijo, ki je vsebovala ciklofosfamid, vinkristin in prednizon z ali brez citarabina ali prokarbazina, so opažali reverzibilna znižanja plazemskih koncentracij digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja. Malo podatkov kaže, da sočasno dajanje kombinacije režimov kemoterapije, ki dokazano upočasnjuje absorpcijo digoksina, na obseg absorpcije digoksina ne vpliva znatno. Pri bolnikih, ki so na podobnih režimih kemoterapije, je zato indicirano spremljanje koncentracije digoksina v plazmi. Uporaba digoksina se pri teh bolnikih lahko obravnava kot alternativa.

Gentamicin

Študija *in vitro* kaže na to, da lahko citarabin zmanjšuje delovanje gentamicina na bakterijo *Klebsiella pneumoniae*. Pri bolnikih, ki prejemajo citarabin in se zdravijo z gentamicinom zaradi okužbe z bakterijo *K. pneumoniae*, lahko pomanjkanje hitrega terapevtskega odziva kaže na potrebo po ponovni oceni protibakterijskega zdravljenja.

5-fluorocitozin

5-fluorocitozin se ne sme dajati s citarabinom, saj je dokazano, da med takšnim zdravljenjem 5-fluorocitozin ni terapevtsko učinkovit.

Samostojna uporaba citarabina ali uporaba v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili

Zaradi imunosupresivnega učinka citarabina je vsaka okužba z virusi, bakterijami, glivami, paraziti ali saprofiti v katerem koli delu telesa lahko povezana s samostojno uporabo citarabina ali uporabo v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili v odmerkih, ki zavirajo imunski sistem in vplivajo na celični ali humoralni imunski odziv. Te okužbe so lahko blage, lahko pa so tudi hude in v nekaterih primerih smrtne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker ima citarabin mutageni potencial, ki lahko povzroči okvare na kromosomih človeških spermijev, je treba moškim, ki se zdravijo s citarabinom, in njihovim partnerkam svetovati uporabo zanesljive metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem.

Nosečnost

Dokazano je, da je citarabin za nekatere živalske vrste teratogen. Pri ženskah, ki so noseče ali bi lahko zanosile, se citarabin sme uporabiti le po natančni oceni morebitnih koristi in tveganj.

Zaradi potencialnih anomalij, ki lahko nastopijo pri citotoksičnem zdravljenju zlasti v prvem tromesečju nosečnosti, je treba bolnico, ki je med zdravljenjem s citarabinom noseča ali bi lahko zanosila, obvestiti o potencialnem tveganju za plod in ji svetovati glede smiselnosti nadaljevanja nosečnosti. Določeno, a znatno manjše tveganje obstaja tudi, če se zdravljenje začne v drugem ali tretjem tromesečju nosečnosti. Čeprav so se zdravi otroci rodili bolnicam, ki so se zdravile v vseh treh tromesečjih nosečnosti, je priporočljivo spremljanje teh otrok.

Dojenje

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in ker zaradi citarabina obstaja tveganje za pojav resnih neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih, se je treba odločiti bodisi za prekinitev dojenja bodisi za prekinitev zdravljenja, ob čemer je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater.

Tega zdravila običajno ne smemo dajati nosečnicam ali doječim materam.

Plodnost

Študije plodnosti za oceno škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja citarabina niso bile izvedene. Pri bolnikih, ki se zdravijo s citarabinom, zlasti v kombinaciji z alkilirajočimi zdravili, se lahko pojavi supresija spolnih žlez in posledično amenoreja ali azoospermija. Kaže, da so ti učinki v splošnem povezani z odmerkom in trajanjem zdravljenja in so lahko ireverzibilni (glejte poglavje 4.8).

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Citarabin nima vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Kljub temu imajo lahko bolniki, ki prejemajo kemoterapijo, zmanjšano sposobnost upravljanja vozil in strojev in jih je treba na to opozoriti ter jim svetovati, da se v tem primeru takšnim opravilom izogibajo.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s citarabinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom:

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 $< 1/1.000$) zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Najpogostejši neželeni učinki vključujejo navzeo, bruhanje, drisko, povišano telesno temperaturo, izpuščaj, anoreksijo, vnetje ali razjede ust ali zadnjika in jetrno disfunkcijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: ker je citarabin zaviralec kostnega mozga, je kot posledico njegove uporabe mogoče pričakovati anemijo, levkopenijo, trombocitopenijo, megaloblastozo in zmanjšanje števila retikulocitov. Resnost teh reakcij je odvisna od odmerka in sheme zdravljenja. Pričakovane so celične spremembe v morfologiji razmazov kostnega mozga in periferne krvi.

Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Občasni:</u> sepsa (imunosupresija), celulitis na mestu injiciranja <u>Neznana:</u> pljučnica, jetrni absces
Bolezni imunskega sistema	<u>Neznana:</u> anafilaksija, alergijski edem
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>Občasni:</u> lentigo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Pogosti:</u>

	trombocitopenija, anemija, megaloblastoza, levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	<u>Pogosti:</u> anoreksija, hiperurikemija
Bolezni živčevja	<u>Pogosti:</u> pri visokih odmerkih cerebralni ali cerebelarni vplivi z zmanjšano stopnjo zavesti, disartrija, nistagmus <u>Občasni:</u> glavobol, periferna nevropatija in paraplegija pri intratekalni uporabi <u>Neznana:</u> omotica, nevritis, nevrotoksičnost
Očesne bolezni	<u>Pogosti:</u> reverzibilni hemoragični konjunktivitis (fotofobija, pekoč občutek, motnje vida, povečano solzenje), keratitis, konjunktivitis (lahko se pojavi z izpuščajem)
Srčne bolezni	<u>Občasni:</u> perikarditis <u>Neznana:</u> sinusna bradikardija
Žilne bolezni	<u>Neznana:</u> tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni:</u> dispneja, vnetje žrela
Bolezni prebavil	<u>Pogosti:</u> disfagija, navzea, bruhanje, driska, vnetje ali razjede ust ali zadnjika, bolečine v trebuhu <u>Občasni:</u> ezofagitis, razjede na požiralniku, <i>pneumosis cystoides intestinalis</i> , nekrotizirajoči kolitis, peritonitis <u>Neznana:</u> pankreatitis, nekroza v prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Pogosti:</u> reverzibilni učinki na jetrih s povišanimi ravnmi encimov <u>Neznana:</u> jetrna disfunkcija, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti:</u> reverzibilni neželeni učinki na koži, kot so eritem, bulozni dermatitis, urtikarija, vaskulitis, alopecija <u>Občasni:</u> razjede na koži, pruritus <u>Zelo redki:</u> nevtrofilni ekrini hidradenitis <u>Neznana:</u>

	nastajanje peg, izpuščaj, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Občasni:</u> mialgija, artralgiya
Bolezni sečil	<u>Pogosti:</u> okvara delovanja ledvic, retencija urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti:</u> povišana telesna temperatura, tromboflebitis na mestu injiciranja <u>Neznana:</u> bolečina v prsnem košu in reakcija na mestu injiciranja (bolečina in vnetje na mestu subkutanega injiciranja)
Preiskave	<u>Neznana:</u> zmanjšano število retikulocitov, celične spremembe v morfologiji razmazov kostnega mozga in periferne krvi

Citarabinski (Ara-C) sindrom: (Imunoalergijski učinek)

6–12 ur po začetku zdravljenja se lahko pojavijo povišana telesna temperatura, mialgija, bolečina v kosteh, občasna bolečina v prsnem košu, eksantem, konjunktivitis in navzea. Za profilakso in zdravljenje se lahko razmisli o uporabi kortikosteroidov. Če so ti učinkoviti, se lahko zdravljenje s citarabinom nadaljuje.

Po intratekalni uporabi

Bolezni živčevja

Tveganje za pojav toksičnih učinkov na CŽS je višje, če je zdravljenje s citarabinom – ki se daje v visokih odmerkih intravensko ali intratekalno – kombinirano z drugo vrsto zdravljenja, ki ima toksične učinke na CŽS, kot so radioterapija, zdravljenje z visokimi odmerki metotreksata ali intratekalno zdravljenje z metotreksatom, ali če se citarabin daje intratekalno v kratkih intervalih ali odmerkih, ki presegajo 30 mg/m².

Po intratekalnem zdravljenju so poročali o nekrotizirajoči levkoencefalopatiji, depresiji kostnega mozga, mielopatiji, ki je prešla v paraplegijo ali kvadriplegijo, paralizi in drugih izoliranih primerih nevrotoksičnosti.

Očesne bolezni

Slepota.

Bolezni prebavil

Navzea, bruhanje.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Glavobol, povišana telesna temperatura in/ali drugi simptomi arahnoiditisa.

Neželeni učinki zaradi zdravljenja z visokimi odmerki citarabina, razen tistih, ki se pojavijo pri običajnih odmerkih, vključujejo:

Infekcijske in parazitske bolezni

Sepsa, jetrni absces.

Hematološka toksičnost

Pokaže se kot huda pancitopenija, ki lahko traja 15–25 dni in jo spremlja aplazija kostnega mozga, ki je hujša od tiste, ki so jo opazili pri običajnih odmerkih.

Bolezni živčevja

Po zdravljenju z visokimi odmerki citarabina so se pri 8–37 % zdravljenih bolnikov pojavili simptomi cerebralnih ali cerebelarnih vplivov, kot so spremembe osebnosti, spremenjeno stanje budnosti, disartrija, ataksija, tremor, nistagmus, glavobol, zmedenost, somnolenca, omotica, koma, konvulzije, periferne motorične in senzorične nevropatije. Pojavnost pri starejših (> 55 let) je lahko celo višja. Drugi dejavniki tveganja so okvarjeno delovanje jeter in ledvic, predhodno zdravljenje CŽS (npr. radioterapija) in prekomerno uživanje alkohola. Motnje CŽS so v večini primerov reverzibilne.

Tveganje za pojav toksičnih učinkov na CŽS je višje, če je zdravljenje s citarabinom – ki se daje v visokih intravenskih odmerkih – kombinirano z drugo vrsto zdravljenja, ki ima toksične učinke na CŽS, kot so radioterapija ali visoki odmerki citotoksičnega zdravila.

Toksični učinki na roženico in veznico

Poročali so o reverzibilnih lezijah roženice in hemoragičnem konjunktivitisu. Te pojave lahko preprečimo ali omejimo z uporabo kortikosteroidnih kapljic za oči.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pojavijo se lahko klinični znaki pljučnega edema/sindroma dihalne stiske pri odraslem, zlasti pri zdravljenju z visokimi odmerki. Reakcijo najverjetneje povzroči poškodba kapilar v alveolah. Težko je oceniti pogostnost (v različnih publikacijah ta znaša 10–26 %), saj so bolniki običajno bili v recidivu in so na te reakcije morda vplivali tudi drugi dejavniki.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z eksperimentalnimi srednje visokimi odmerki citarabina (1 g/m²) z drugimi kemoterapevtiki ali brez njih (meta-AMSA, davnorubicin, VP-16), so poročali o difuznem intersticijskem pnevmonitisu brez jasnega vzroka, ki bi lahko bil povezan s citarabinom.

Pri eksperimentalnem zdravljenju relapsa levkemije z visokimi odmerki citarabina so poročali o sindromu nenadne dihalne stiske, ki je hitro prešla v pljučni edem in radiografsko izraženo kardiomegalijo. Poročali so o smrtnem izidu.

Bolezni prebavil

Nekroza v prebavilih, nekrotizirajoči kolitis, razjede v prebavilih (vključno s *pneumatozis cystoides intestinalis*, ki vodi v peritonitis).

Zlasti pri zdravljenju z visokimi odmerki citarabina se lahko poleg pogostih simptomov pojavijo resnejše reakcije. Poročali so o perforaciji ali nekrozi črevesja z ileusom in peritonitisom.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri zdravljenju z visokimi odmerki so opažali poškodbe jeter s povišano hiperbilirubinemijo, hepatomegalijo, Budd-Chiarijev sindrom (tromboza hepatičnih ven) in pankreatitis.

Bolezni kože in podkožja

Kožni izpuščaj, ki vodi v deskvamacijo, alopecija.

Drugo

Pri zdravljenju s citarabinom so poročali o kardiomiopatiji s smrtnim izidom in rbdomiolizi. Poročali so o enem primeru anafilaksije, ki je prešla v kardiopulmonalni zastoj in zahtevala reanimacijo. Do nje je prišlo neposredno po intravenski uporabi citarabina.

Neželeni učinki na prebavilih so zmanjšani, če se citarabin daje v obliki infuzije. Za profilakso hemoragičnega konjunktivitisa so priporočeni lokalni glukokortikoidi.

Amenoreja in azoospermija (glejte poglavje 4.6).

Okužba z virusi, bakterijami, glivami, paraziti ali saprofiti v katerem koli delu telesa je lahko povezana s samostojno uporabo citarabina ali uporabo v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili v odmerkih, ki zavirajo imunski sistem in vplivajo na celični ali humoralni imunski odziv. Te okužbe so lahko blage, lahko pa so tudi hude in v nekaterih primerih smrtne.

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 katerem koli 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

Specifičen antidot za preveliko odmerjanje citarabina ne obstaja. Potrebna je prekinitev zdravljenja, čemur sledi obvladovanje depresije kostnega mozga, ki vključuje transfuzijo polne krvi ali trombocitov in dajanje antibiotikov.

Dvanajst odmerkov v višini 4,5 g/m², danih z enourno intravensko infuzijo vsakih 12 ur, povzroči ireverzibilne in življenjsko nevarne toksične učinke na centralni živčni sistem.

V primeru prevelikega odmerjanja pri intratekalni uporabi: likvor je treba nemudoma nadomestiti z izotonično fiziološko raztopino.

Citarabin se lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidinskih baz

Oznaka ATC: L01BC01

Mehanizem delovanja

Citarabin, analog pirimidinskih baz, je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki zavira sintezo deoksiribonukleinske kisline zlasti v S-fazi celičnega cikla. Ima tudi protivirusne in imunosupresivne lastnosti. Podrobne študije o mehanizmu citotoksičnosti *in vitro* kažejo na to, da citarabin primarno učinkuje tako, da preko svojega aktivnega presnovka arabinofuranozil-citozin trifosfata (ARA-CTP) zavira sintezo deoksicitidina, čeprav bi lahko pri njegovem citostatičnem in citocidnem delovanju vlogo igrala tudi zaviranje citidilat kinaze in vključevanje v nukleinske kisline.

Režimi zdravljenja z visokimi odmerki citarabina lahko premagajo odpornost levkemičnih celic, ki se več ne odzivajo na običajne odmerke. Zdi se, da je v to odpornost vključenih več mehanizmov: povečanje količine substrata, povečanje količine znotrajceličnega ARA-CTP, saj obstaja pozitivna korelacija med znotrajcelično retencijo ARA-CTP in odstotkom celic v S-fazi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Intravenska uporaba

Biotransformacija

Citarabin se v jetrih in ledvicah deaminira v uracil arabinozid. Kaže, da se citarabin presnavlja hitro, predvsem v jetrih in morda v ledvicah.

Izločanje

Po intravenski uporabi pri ljudeh se v 12–24 urah le 5,8 % danega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z urinom, 90 % odmerka se izloči kot neaktivni deaminiran presnovek uracil arabinozid (ARA-U). Po enkratnih visokih intravenskih odmerkih pri večini bolnikov koncentracije v krvi v 15 minutah padejo na nemerljivo raven. Pri nekaterih bolnikih je zdravilo v obtoku že 5 minut po injiciranju, a teh vrednosti ni mogoče prikazati. Razpolovna doba zdravila je 10 minut.

Pri visokih odmerkih citarabina ta doseže najvišje ravni koncentracije v plazmi, ki so 200-krat višje od tistih, opaženih pri režimih zdravljenja z običajnimi odmerki. Najvišja raven neaktivnega presnovka ARA-U je pri režimu zdravljenja z visokimi odmerki opazna že po 15 minutah. Ledvični očistek je pri visokih odmerkih citarabina počasnejši kot pri običajnih odmerkih citarabina. Po visokem odmerku citarabina v razponu 1–3 g/m² v obliki intravenske infuzije so dosežene ravni v cerebrospinalni tekočini približno 100–300 nanogramov/ml.

Subkutana uporaba

Absorpcija

Po subkutani uporabi so najvišje koncentracije v plazmi dosežene po približno 20–60 minutah. Pri primerljivih odmerkih so te znatno nižje kot koncentracije v plazmi po intravenski uporabi.

Intratekalna uporaba

Absorpcija

Citarabin je treba uporabljati intratekalno za profilakso in zdravljenje levkemije CŽS, saj citarabin, ki se daje intravensko, skozi krvno-možgansko pregrado prehaja le v manjšem obsegu. Pri intratekalni uporabi so koncentracije v plazmi zelo nizke.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Citarabin je embriotoksičen in teratogen, kadar se daje glodavcem v obdobju organogeneze v klinično relevantnih odmerkih. Poročali so, da ima citarabin toksične učinke na razvoj, vključno s poškodbami na razvijajočih možganih, kadar se daje v perinatalnem in postnatalnem obdobju. O formalnih študijah plodnosti niso poročali, med zdravljenjem miši s citarabinom pa so opazili anomalije glave semenčic.

Citarabin je mutagen in klastogen in je na celicah glodavcev *in vitro* povzročil maligne spremembe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
koncentrat klorovodikove kisline (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Poročali so, da so raztopine citarabina inkompatibilne z različnimi zdravili, tj. natrijevim karbenicilinom, natrijevim cefalotinom, fluorouracilom, gentamicinijevim sulfatom, natrijevim heparinatom, hidrokortizon natrijevim sukcinatom, navadnim insulinom, metilprednizolon natrijevim sukcinatom, natrijevim nafcilinom, natrijevim oksacilinom, natrijev penicilinom G (benzilpenicilinom), metotreksatom, prednizolon sukcinatom.

Inkompatibilnost je odvisna od več dejavnikov (npr. koncentracije zdravila, uporabljenega vehikla, vrednosti pH nastale raztopine, temperature). Za specifične informacije glede kompatibilnosti je treba pregledati strokovno literaturo.

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

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem: 3 leta

Po odprtju: kemijska in fizikalna stabilnost je bila med uporabo dokazana pri koncentracijah 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml in 4,0 mg/ml. Zdravilo je stabilno 8 dni pri temperaturi, nižji od 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen kadar metoda redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravilo ne porabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml: viala iz prozornega stekla z zamaškom iz butilne gume in modro aluminijasto *flip off* zaporko.
5 ml: viala iz prozornega stekla z zamaškom iz butilne gume in rdečo aluminijasto *flip off* zaporko.

Steklena viala je ovita v ovoj iz umetne plastike in ima podstavek, ki ne vsebuje PVC.

Velikosti pakiranja:

2 ml: 1 viala, 5 vial in 25 vial

5 ml: 1 viala, 5 vial in 25 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravilo Citarabin Accord 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjeno intravenski, intramuskularni, subkutani in intratekalni uporabi.

Razredčena raztopina mora biti bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev. Kadar raztopina in ovojnina to dovoljujeta, je treba parenteralna zdravila pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana.

Če je raztopina obarvana ali vsebuje vidne delce, jo je treba zavreči. Zdravilo Citarabin Accord 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko razredči s sterilno vodo za injekcije, 5-odstotno raztopino dekstroze ali 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje.

Če zdravilo pride v stik s kožo, je treba izpostavljen predel sprati z obilico vode in ga nato temeljito umiti z milom in vodo. Če raztopina pride v stik z očmi, jih zelo previdno sperite z obilico vode, nato pa nemudoma poiščite pomoč očesnega specialista.

Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom.

Smernice za ravnanje s citotoksičnimi zdravili

Dajanje

Zdravilo sme dati samo usposobljen zdravnik z izkušnjami z uporabo kemoterapevtikov ali pa mora dajanje potekati pod njegovim neposrednim nadzorom.

Priprava (smernice)

1. Kemoterapevtike lahko za uporabo pripravljajo le strokovni delavci, usposobljeni za varno pripravo.
2. Postopki, kot sta redčenje in polnjenje injekcijskih brizg, lahko potekajo le v temu namenjenih prostorih.
3. Osebe, ki te postopke izvajajo, mora biti ustrezno zaščiteno z obleko, rokavicami in zaščitnimi očali.
4. Nosečnicam se svetuje, da ne rokujejo s kemoterapevtiki.

Kontaminacija

- (a) V primeru stika s kožo ali očmi, je treba prizadet predel sprati z obilico vode ali navadne fiziološke raztopine. Za lajšanje prehodnega pekočega občutka na koži lahko uporabite nevtralno kremo. Če so prizadete oči, je treba poiskati zdravniško pomoč.
- (b) V primeru razlitja si morajo delavci nadeti rokavice in z gobo, ki se v prostoru hrani za ta namen, pobrisati razlit material. Prostor dvakrat sperite z vodo. Vse raztopine in gobe dajte v plastično vrečko in jo zapečatite.

Odstranjevanje

Da bi odpadni material uničili, ga shranite v vrečo za shranjevanje nevarnih (citotoksičnih) odpadkov in sežgite pri 1100 °C. Če pride do razlitja, omejite dostop do območja in si nadenite ustrezno zaščitno opremo, vključno z rokavicami in zaščitnimi očali. Razlitje omejite in območje očistite z vpojnim papirjem/materialom. V primeru razlitja lahko uporabite tudi 5-odstotni natrijev hipoklorit. Območje razlitja je treba očistiti z obilico vode. Kontaminiran material shranite v neprepustno vrečo za citotoksične odpadke in ga sežgite pri 1100 °C.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Varšava, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02521/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 12. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 6. 2023