

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cytarabine Accord 100 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 mg cytarabínu.

Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg cytarabínu. Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg cytarabínu. Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1 g cytarabínu.

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 2 g cytarabínu. Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje 4 g cytarabínu. Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 5 g cytarabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Liek je číry, bezfarebný roztok, ktorý je takmer bez častíc.

pH: 7,0 – 9,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na indukciu remisie pri akútnej myeloidnej leukémii u dospelých a na iné akútne leukémie u dospelých a detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Liečbu cytarabínom má začať lekár s rozsiahlymi skúsenosťami s liečbou cytostatikami, alebo sa má podávať v konzultácii s takýmto lekárom. Je možné poskytnúť len všeobecné odporúčania, keďže akútna leukémia sa lieči takmer výhradne kombináciami cytostatík.

Odporúčania pre dávkovanie sa môžu urobiť na základe telesnej hmotnosti (mg/kg) alebo podľa plochy povrchu tela (mg/m²). Odporúčania pre dávkovanie môžu byť prevedené z odporúčaní na základe telesnej hmotnosti na odporúčania podľa povrchu tela pomocou nomogramov.

1. Indukcia remisie:

Dávkovanie a časový plán indukčnej terapie sa rôznia v závislosti od použitého režimu.

a) Kontinuálna liečba:

Nasledujúce dávkovacie režimy boli použité pri kontinuálnej liečbe na indukciu remisie.

i) Rýchla injekcia – 2 mg/kg/deň je vhodnou úvodnou dávkou. Podávajúte 10 dní. Denne kontrolujte

krvný obraz. Ak sa nespozoruje antileukemický účinok a nie je zjavná toxicita, zvýšte dávku na 4 mg/kg/deň a udržiavajte túto dávku, až kým nebude zjavná terapeutická odpoveď alebo prejav toxicity. Takmer u všetkých pacientov sa pri týchto dávkach môže rozvinúť toxicita.

- ii) 0,5 – 1,0 mg/kg/deň sa môže podať formou infúzie trvajúcej až 24 hodín. Výsledky z jednodňových infúzií boli uspokojivé u väčšiny pacientov. Po 10 dňoch sa môže táto úvodná denná dávka zvýšiť na 2 mg/kg/deň v závislosti na toxicite. Pokračujte, kým sa nevyskytne toxicita alebo nedôjde k remisii.

b) Intermitentná liečba:

Nasledujúce dávkovacie režimy boli použité pri intermitentnej liečbe na indukciu remisie.

- i) 3 – 5 mg/kg/deň sa podáva intravenózne každý deň z piatich po sebe nasledujúcich dní. Po dvoch až deviatich dňoch bez liečby sa podá ďalší cyklus. Pokračujte, kým sa nevyskytne odpoveď na liečbu alebo toxicita.

Výskyt prvého príznaku zlepšenia kostnej drene sa hlásil za 7 – 64 dní (priemer 28 dní) po začatí liečby.

Vo všeobecnosti, ak pacient po liečbe nevykazuje ani toxicitu ani remisiu, je pri podávaní vyšších dávok opodstatnená opatrnosť. Je pravidlom, že pacienti lepšie tolerovali vyššie dávky podané rýchlou intravenóznou injekciou v porovnaní s pomalou infúziou. Rozdiel je podmienený rýchlym metabolizmom cytarabínu a následným krátkym trvaním účinku vysokej dávky.

- ii) Cytarabín 100 – 200 mg/m²/24 hodín bol použitý ako kontinuálna infúzia po dobu 5 až 7 dní samostatne alebo v kombinácii s inými cytostatikami, vrátane napr. antracyklínu. Ďalšie cykly môžu byť podávané v intervaloch 2 až 4 týždňov až do dosiahnutia remisie alebo výskytu neprijateľnej toxicity.

2. *Udržiavacia liečba:*

Dávkovanie a časový plán sa rôzni v závislosti od použitého režimu.

Nasledujúce dávkovacie režimy boli použité pri kontinuálnej liečbe po indukciu remisie.

- i) Remisie, ktoré boli indukované cytarabínom alebo inými liekmi, sa môžu udržiavať podávaním intravenózne alebo subkutánnej injekcie 1 mg/kg raz alebo dvakrát týždenne.
- ii) Cytarabín bol podávaný aj v dávkach 100 až 200 mg/m², ako kontinuálna infúzia po dobu 5 dní v mesačných intervaloch ako monoterapia alebo v kombinácii s inými cytostatikami.

Vysoké dávky:

Cytarabín sa pod prísny lekársky dohľad podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s inými cytostatikami, **2 až 3 g/m²**, ako intravenózna infúzia po dobu 1 až 3 hodín každých 12 hodín po dobu 2 až 6 dní. (Celkom 12 dávok na cyklus). Nemá sa prekročiť celková liečebná dávka 36 g/m². Frekvencia liečebných cyklov závisí od reakcie na liečbu a hematologickej a nehematologickej toxicity. Pozrite tiež upozornenia ohľadom požiadaviek pre zastavenie liečby.

Pediatrickí pacienti:

Bezpečnosť u dojčiat nebola zistená.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek:

Pacient s poruchou funkcie pečene a obličiek: dávku je potrebné znížiť.

Cytarabín sa môže dialyzovať. Cytarabín sa preto nemá podávať tesne pred alebo po dialýze.

Starší pacienti:

Liečba vysokými dávkami u pacientov nad 60 rokov má byť podávaná len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika liečby.

Spôsob podania:

Dávkovanie a spôsob podania

Pokyny pre riedenie lieku pred podaním pozri časť 6.6.

Cytarabine injekcia je určená na intravenóznú infúziu alebo injekciu, alebo na subkutánnu injekciu.

Subkutánnu injekciu sa vo všeobecnosti dobre znáša a môže sa odporúčať na použitie pri udržiavacej liečbe.

Cytarabine 100 mg/ml sa nemá podávať intratekálnou cestou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na cytarabín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anémia, leukopénia a trombocytopénia nemalígneho pôvodu (napr. aplázia kostnej drene), pokiaľ lekár nerozhodne, že takýto manažment je najvhodnejšou alternatívou pre pacienta.

Degeneratívne a toxické encefalopatie, najmä po použití metotrexátu alebo liečbe ionizačným žiarením.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Cytarabín sa má používať len s veľkou opatnosťou u pacientov, ktorí nedávno podstúpili rádioterapiu alebo liečbu inými cytotoxickými látkami.

Cytarabín sa má podávať len s opatnosťou pod vedením špecializovaného tímu onkológov a zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú k dispozícii vybavenie na pravidelné monitorovanie klinických biochemických a hematologických účinkov počas podávania a po ňom.

Cytarabín spôsobuje silný útlm kostnej drene. U pacientov s už existujúcim útlmom kostnej drene vyvolaným liekmi je na začiatku liečby potrebná opatnosť. Pacienti, ktorým sa podáva tento liek, musia byť pod dôsledným lekársym dohľadom a počas úvodnej liečby sa musí denne kontrolovať počet leukocytov a trombocytov. Po vymiznutí blastov z periférnej krvi sa majú vykonávať časté vyšetrenia kostnej drene.

Na zvládnutie komplikácií súvisiacich s útlmom kostnej drene, potenciálne fatálnych (infekcia vyvolaná granulocytopéniou a inou poruchou obranyschopnosti a sekundárna hemorágia pri trombocytopénii), musí byť dostupné vybavenie.

Pri liečbe cytarabínom sa vyskytli anafylaktické reakcie. Bol hlásený jeden prípad anafylaxie, ktorá vyústila do akútnej kardiopulmonálnej zástavy a vyžadovala resuscitáciu pacienta. Táto reakcia sa vyskytla ihneď po intravenóznom podaní cytarabínu.

Po niekoľkých experimentálnych režimoch dávkovania cytarabínu bola hlásená závažná a v niektorých prípadoch fatálna toxicita CNS, GI a pľúc (odlišná od tých, ktoré sa pozorovali pri štandardných terapeutických režimoch s cytarabínom). Tieto reakcie zahŕňajú reverzibilnú toxicitu

rohovky, dysfunkciu mozgu a mozočku, zvyčajne reverzibilnú; ospalosť, kŕče, závažné gastrointestinálne ulcerácie vrátane *pneumosis cystoides intestinalis* vedúcej k peritonitíde; sepsy a pečenné abscesy a pľúcny edém.

Preukázala sa mutagenita a karcinogenita cytarabínu pri zvieratách. Pri navrhovaní dlhodobej liečby pacienta je potrebné vziať do úvahy možnosť podobného účinku u ľudí.

Pacienti liečení cytarabínom sa musia starostlivo monitorovať. Povinné je časté sledovanie trombocytov a leukocytov. Pri farmakologicky navodenom útlme kostnej drene s poklesom počtu trombocytov pod $50\,000/\text{mm}^3$ alebo počtu polymorfonukleárných leukocytov pod $1\,000/\text{mm}^3$ sa má liečba prerušiť alebo zmeniť. Po prerušení podávania môže dôjsť k ďalšiemu poklesu počtu krvných elementov v periférnej krvi s najnižšími hodnotami za päť až sedem dní po poslednom podaní lieku. V indikovaných prípadoch možno liečbu opätovne zahájiť, ak sa objavia konkrétne znaky regenerácie kostnej drene (na základe opakovaných vyšetrení kostnej drene). U pacientov, u ktorých sa s podávaním lieku čaká až do dosiahnutia "normálnych" hodnôt periférneho krvného obrazu, môže dôjsť k zhoršeniu kontroly ochorenia.

U dospelých pacientov s akútnou nelymfocytovou leukémiou sa po konsolidácii vysokými dávkami cytarabínu, daunorubicínu a asparaginázy vyskytla periférna motorická a senzorická neuropatia. Pacienti liečení vysokými dávkami cytarabínu sa musia sledovať pre možnosť rozvoja neuropatie, keďže môžu byť potrebné zmeny dávkovacích režimov na zabránenie ireverzibilných neurologických porúch.

Po liečbe vysokými dávkami cytarabínu sa vyskytli závažná a niekedy fatálna pulmonálna toxicita, syndróm dychovej tiesne u dospelých a pľúcny edém.

Pri rýchlom intravenóznom podávaní pacienti často pociťujú nauzeu a môžu vracať aj niekoľko hodín po skončení podávania. Pri podávaní formou infúzie sú tieto účinky menej závažné.

U pacientov liečených štandardnými dávkami cytarabínu v kombinácii s inými liekmi bol hlásený zápal pobrušnice (peritonitída) a kolitída s pozitívnym gaujakovým testom spolu s neutropéniou a trombocytopéniou. Pacienti klinicky odpovedali na liečbu bez chirurgického zásahu.

Neskorá progresívna ascendentná paralýza vedúca k úmrtiu sa hlásila u detí s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) po intratekálnom a intravenóznom podaní cytarabínu v štandardných dávkach v kombinácii s inými liekmi.

Pacient s už existujúcou poruchou funkcie pečene

Počas liečby cytarabínom je potrebné monitorovať funkcie pečene a obličiek. U pacientov s už existujúcou poruchou pečene by sa mal cytarabín podávať nanajvýš opatrne.

U pacientov liečených cytarabínom sa musí pravidelne kontrolovať kostná dreň, funkcia pečene a obličiek.

Podobne ako iné cytotoxické lieky, aj cytarabín môže vyvolať hyperurikémiu ako dôsledok rýchlej lýzy nádorových buniek. Lekár má u pacienta sledovať hladinu kyseliny močovej v krvi a byť pripravený použiť podporné a farmakologické opatrenia, ktoré môžu byť potrebné pri riešení tohto problému.

Imunosupresívne účinky/zvýšená citlivosť na infekcie

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín u pacientov s imunitným systémom oslabeným podávaním chemoterapeutík vrátane cytarabínu môže viesť k vážnym alebo fatálnym infekciám. U pacientov liečených cytarabínom sa má vyhnúť očkovaniu živou vakcínou. Môžu sa podať usmrtené alebo inaktivované vakcíny, avšak klinická odpoveď na tieto vakcíny môže byť znížená.

Terapia vysokými dávkami

Riziko vedľajších účinkov na CNS je vyššie u pacientov, ktorí už v minulosti podstúpili CNS liečbu, ako chemoterapiu intratekálne alebo radiačnú liečbu.

Je potrebné vyhnúť sa súčasnej transfúzii granulocytov, keďže bola hlásená závažná respiračná insuficiencia.

Po experimentálnej liečbe vysokými dávkami cytarabínu v kombinácii s cyklofosfamidom, použitej na prípravu na transplantáciu kostnej drene, boli hlásené prípady kardiomyopatie s následným úmrtím.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť u dojčiat nebola zistená.

4.5 Liekové a iné interakcie

5-fluórcytozín

5-fluórcytozín sa nemá podávať súbežne s cytarabínom keďže sa preukázalo, že počas takejto liečby dochádza k rušeniu terapeutického účinku 5-fluórcytozínu.

Digoxín

Reverzibilné poklesy plazmatických koncentrácií digoxínu v rovnovážnom stave a vylučovanie glykozidu obličkami sa pozorovali u pacientov užívajúcich beta-acetyldigoxín a liečených chemoterapeutickými režimami s cyklofosfamidom, vinkristínom a prednizónom s alebo bez cytarabínu alebo prokarbazínu. Plazmatické koncentrácie digoxínu v rovnovážnom stave sa nezmenili. Z tohto dôvodu sa majú u pacientov s podobnými kombinovanými chemoterapeutickými režimami sledovať plazmatické hladiny digoxínu. Použitie digoxínu u takýchto pacientov sa môže považovať za alternatívu.

Gentamicín

In vitro interakčné štúdie medzi gentamicínom a cytarabínom preukázali antagonistický účinok cytarabínu na citlivosť kmeňov *Klebsiella pneumoniae*. Nedostatočne rýchla terapeutická odpoveď na gentamicín u pacientov s infekciou *K. Pneumoniae* liečených cytarabínom môže vyžadovať prehodnotenie antimikrobiálnej liečby.

Použitie cytarabínu samostatne alebo v kombinácii s inými imunosupresívami

Z dôvodu imunosupresívneho účinku injekcie cytarabínu môžu byť vírusové, bakteriálne, plesňové, parazitárne alebo saprofytické infekcie v ktorejkoľvek časti tela spojené s užívaním cytarabínu samotného alebo v kombinácii s inými imunosupresívami po dávkach imunosupresív, ktoré majú vplyv na bunkovú alebo humorálnu imunitu. Tieto infekcie môžu byť mierne, môžu však byť i ťažké a niekedy smrteľné.

Cytotoxické antibiotiká:

Na základe klinických štúdií uvádzaných v literatúre sa môže vyskytnúť zvýšená toxicita po súbežnom použití cytarabínu/idarubicínu v porovnaní s cytarabínom/daunorubicínom. Čo sa týka hlásenej toxicity, cytarabín/idarubicín sa však neporovnával so samotným cytarabínom alebo idarubicínom.

Metotrexát:

Existujú dôkazy o farmakodynamickej interakcii medzi metotrexátom a cytarabínom, ktorá vedie k encefalopatii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Cytarabine Accord zabrániť otehotneniu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby, ktorú podstupujú alebo ktorú podstupuje ich partner, používať účinnú antikoncepciu. Muži so sexuálnymi partnerkami v reprodukčnom veku majú počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke lieku Cytarabine Accord používať účinnú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke lieku Cytarabine Accord používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití cytarabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Cytarabine Accord sa nemá používať, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu cytarabínom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cytarabín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Cytarabine Accord, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie plodnosti týkajúce sa reprodukčnej toxicity cytarabínu sa neuskutočnili. Gonadálna supresia vedúca k amenorei alebo azoospermii môže nastať u pacienta liečeného cytarabínom, a to najmä v kombinácii s alkylačnými látkami. Tieto účinky sú vo všeobecnosti, ako sa zdá, spojené s dávkou a dĺžkou liečby a môžu byť ireverzibilné. Keďže cytarabín má mutagénny potenciál, ktorý by mohol spôsobiť poškodenie chromozómov v ľudských spermiiach, mužom podstupujúcim liečbu cytarabínom a ich partnerkám sa má odporúčať používanie spoľahlivej antikoncepcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cytarabín nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu, pacienti podstupujúci chemoterapiu majú byť upozornení, že môžu mať zhoršenú schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje a poučení, aby sa v prípade, že k tomu dôjde týmito činnosťami vyhli.

4.8 Nežiaduce účinky

V súvislosti s liečbou cytarabínom sa hlásili nasledujúce nežiaduce účinky:

Frekvencie sú definované použitím nasledujúcich konvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

Neznáme (z dostupných údajov)

Nežiaduce účinky závisia od dávky cytarabínu. Najčastejšie nežiaduce účinky sú gastrointestinálne. Cytarabín má toxický vplyv na kostnú dreň a spôsobuje hematologické nežiaduce účinky.

Infekcie a nákazy:

Menej časté: sepsa (imunosupresia), celulitída v mieste podania injekcie

Neznáme: pneumónia, absces pečene

Benígne, malígne a nešpecifikované nádory (vrátane cyst a polypov):

Menej časté: lentigo

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Časté: Anémia, megaloblastóza, leukopénia, trombocytopénia

Neznáme: pokles retikulocytov

Závažnosť týchto reakcií závisí od dávky a dávkovacieho režimu. Možno očakávať bunkové zmeny v morfológii kostnej drene a náteroch periférnej krvi.

Poruchy imunitného systému:

Menej časté: anafylaxia

Neznáme: alergický edém

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: anorexia, hyperurikémia

Poruchy nervového systému:

Časté: pri vysokých dávkach vplyv na cerebelárne alebo cerebrálne funkcie so zhoršením úrovne vedomia, dysartria, nystagmus

Menej časté: bolesť hlavy, periférna neuropatia

Neznáme: nervová toxicita, neuritída, závrat

Poruchy oka:

Časté: reverzibilná hemoragická konjunktivitída (fotofóbia, pálenie, poruchy videnia, zvýšené slzenie), keratitída

Neznáme: konjunktivitída (môže sa vyskytnúť s vyrážkou)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: perikarditída

Veľmi zriedkavé: arytmia

Neznáme: sínusová bradykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: pneumónia, dyspnoe, bolesť hrdla

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: dysfágia, bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka, zápal alebo ulcerácia v ústnej dutine a análnej oblasti

Menej časté: ezofagitída, ezofageálna ulcerácia, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotizujúca

kolitída, peritonitída

Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: reverzibilné účinky na pečeň so zvýšenými hladinami enzýmov

Menej časté: žltacka

Neznáme: hepatálna dysfunkcia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: reverzibilné kožné nežiaduce účinky ako erytém, bulózna dermatitída, urtikária, vaskulitída, alopecia (liečba vysokými dávkami)

Menej časté: kožné ulcerácie, pruritus

Veľmi zriedkavé: neutrofilná ekrinná hidradentitída

Neznáme: tvorba škvrín, vyrážka, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Menej časté: myalgia, artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: porucha funkcie obličiek, retencia moču

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: horúčka, tromboflebitída v mieste podania injekcie

Menej časté: bolesť na hrudi

Cytarabínový (Ara-C) syndróm (imunoalergický efekt):

Popísal sa cytarabínový syndróm. Charakterizuje ho horúčka, myalgia, bolesť kostí, občasná bolesť na hrudi, makulopapulárna vyrážka, konjunktivitída a malátnosť. Zvyčajne sa objavuje 6 – 12 hodín po podaní lieku. Ukázalo sa, že kortikosteroidy môžu byť prospešné v liečbe alebo predchádzaní tohto syndrómu. Ak symptómy tohto syndrómu sú dosť závažné na to, aby sa pokračovalo v liečbe, má sa zvážiť použitie kortikosteroidov, ako aj pokračovanie v liečbe cytarabínom.

Medzi nežiaduce účinky spôsobené vysokými dávkami pri liečbe cytarabínom okrem tých, ktoré boli pozorované pri bežných dávkach, patrí:

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Pozorovaná ako ťažká pancytopenia, ktorá môže trvať 15 až 25 dní, spolu s ťažšou apláziou kostnej drene, než je pozorovaná pri bežných dávkach.

Infekcia a nákazy: sepsa, absces pečene

Poruchy nervového systému:

Po liečbe vysokými dávkami cytarabínu sa u 8 – 37 % liečených pacientov objavili príznaky poruchy funkcie mozgu alebo mozočku ako sú zmeny osobnosti, zmena bdlosti, dysartria, ataxia, tremor,

nystagmus, bolesť hlavy, zmätenosť, ospalosť, závraty, kóma, krče atď. Periférna motorická a senzorická neuropatia sa tiež hlásili pri liečbe vysokými dávkami. U starších pacientov (> 55 rokov) môže byť výskyt ešte vyšší. Ďalšie predisponujúce faktory sú poškodená funkcia pečene a obličiek, predchádzajúca liečba CNS (napr. rádioterapia) a alkoholová závislosť. Vo väčšine prípadov sú poruchy CNS reverzibilné.

Riziko toxicity CNS sa zvyšuje, ak je liečba cytarabínom podávaným vo vysokých dávkach intravenózne kombinovaná s inou liečbou toxickou pre CNS ako sú rádioterapia alebo podávanie vysokých dávok cytotoxického lieku.

Poruchy oka:

Bola popísaná reverzibilná lézia rohovky a hemoragická konjunktivitída. Týmto úkazom sa dá predísť alebo ich obmedziť aplikáciou kortikosteroidných očných kvapiek.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: kožná vyrážka vyúsťujúca do deskvamácie, alopecia

Vírusové, bakteriálne, mykotické, parazitárne alebo saprofytické infekcie v ktorejkoľvek časti tela môžu súvisieť s použitím samotného cytarabínu alebo cytarabínu v kombinácii s inými imunosupresívami po dávkach imunosupresív, ktoré ovplyvňujú bunkovú a humorálnu imunitu. Tieto infekcie môžu byť mierne, ale aj závažné.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Najmä pri liečbe vysokými dávkami cytarabínu sa okrem bežných príznakov môže objaviť viac závažnejších reakcií. Bola hlásená perforácia čreva alebo nekróza s ileom a peritonitídou.

Poruchy pečene a žľových ciest:

Pečeňové abscesy, hepatomegália, Buddov-Chiariov syndróm (trombóza hepatálnych vén) a pankreatitída boli hlásené po liečbe vysokými dávkami.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Najmä pri liečbe vysokými dávkami sa môžu vyvinúť klinické príznaky podobné tým pri pulmonálnom edéme/ARDS. Táto reakcia je pravdepodobne spôsobená poškodením alveolárnych kapilár. Je zložitá zhodnotiť frekvenciu výskytu (v rôznych publikáciách je uvedená ako 10 – 26 %), pretože u pacientov obvykle dochádza k relapsu, a preto k týmto nežiaducim účinkom môžu prispievať aj iné faktory.

Iné:

Po liečbe cytarabínom bola hlásená kardiomyopatia a rabdomyolýza. Bol hlásený jeden prípad anafylaxie, ktorá vyústila do kardiopulmonálnej zástavy a vyžadovala resuscitáciu. K tomu došlo bezprostredne po intravenóznom podaní cytarabínu.

Gastrointestinálne nežiaduce účinky sú miernejšie po podaní cytarabínu formou infúzie. Na profylaxiu hemoragických konjunktivitíd sa odporúčajú lokálne glukokortikoidy.

Amenorea a azoospermia (pozri časť 4.6)

Cytarabín sa neodporúča na intratekálne podanie, pri tomto použití boli však hlásené nasledovné nežiaduce účinky. Očakávané systémové reakcie: útlm kostnej drene, nauzea, vracanie. Ojedinele sa hlásila závažná toxicita miechy vedúca dokonca ku kvadriplégii a paralýze, nekrotizujúca encefalopatia, slepota a iné jednotlivé neurotoxicity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Žiadne špecifické antidotum. Odporúčaný manažment pri predávkovaní zahŕňa: prerušenie liečby, následný manažment útlmu kostnej drene vrátane transfúzie celej krvi alebo len krvných doštičiek a antibiotík podľa potreby. Dvanásť 4,5 g/m² dávok podávaných IV infúziou po dobu jednej hodiny každých dvanásť hodín spôsobuje ireverzibilnú a smrteľnú toxicitu centrálnej nervovej sústavy.

Cytarabín sa dá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu, ATC kód: L01BC01

Cytarabín, analóg pyrimidínového nukleozidu, je antineoplastikum, ktoré inhibuje syntézu kyseliny deoxyribonukleovej, konkrétne v S fáze bunkového cyklu. Má tiež antivírusové a imunosupresívne vlastnosti. Podrobné štúdie mechanizmu cytotoxicity *in vitro* naznačujú, že primárnym účinkom cytarabínu je inhibícia syntézy deoxycytidínu, jeho aktívneho trifosfát metabolitu, arabinofuranozyl cytozín trifosfátu ARA-CTP; inhibícia cytidýnkinázy a včlenenie zlúčeniny do nukleových kyselín, môžu tiež zohrávať úlohu v jeho cytostatickom a cytotoxickom pôsobení.

Režimy vysokých dávok cytarabínu môžu prekonať rezistenciu leukemických buniek, ktoré už nereagujú na bežné dávky. Zdá sa, že na tejto rezistencii sa podieľa viacero mechanizmov:

Zvýšenie množstva substrátu

Nárast intracelulárnej rezervy ARA-CTP, keďže existuje pozitívna korelácia medzi intracelulárnou retenciou ARA-CTP a percentom buniek v S fáze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V pečeni a obličkách je cytarabín deaminovaný na arabinofuranozyluracil. Po intravenóznom podaní u ľudí je len 5,8 % podanej látky vylúčenej močom v nezmenenej forme počas 12 – 24 hodín, 90 % dávky je vylúčenej ako inaktívny deaminovaný produkt, arabinofuranozyl uracil (ARA-U). Zdá sa, že cytarabín sa rýchlo metabolizuje, predovšetkým v pečeni a pravdepodobne aj v obličkách. U väčšiny pacientov po jednorazových vysokých dávkach podaných intravenózne klesnú koncentrácie v krvi na nemerateľnú hodnotu do 15 minút. U niektorých pacientov je cirkulácia lieku nepreukázateľná už 5 minút po injekčnom podaní. Polčas lieku je 10 minút.

Cytarabín vo vysokých dávkach dosahuje maximálne plazmatické hladiny 200-násobne vyššie než tie, ktoré boli pozorované pri režime bežných dávok. Maximum inaktívneho metabolitu ARA-U je pri režime vysokých dávok pozorované už po 15 minútach. Renálny klírens je pomalší pri vysokých dávkach cytarabínu než pri bežných dávkach cytarabínu. Dosiahnuté hladiny cerebrospinálneho moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) sú po vysokej dávke, 1 až 3 g/m² intravenózne infúzie cytarabínu, okolo 100 až 300 nanogramov/ml.

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú asi 20 až 60 minút po subkutánnej aplikácii. Pri porovnateľných dávkach sú značne nižšie než plazmatické hladiny dosiahnuté po intravenóznom podaní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cytarabín vyvolal peri- a postnatálnu toxicitu pri niekoľkých druhoch. Cytarabín je embryotoxický a teratogénny, ak sa podáva gravidným myšiam a potkanom v klinicky relevantných dávkach.

Cytarabín má teratogénny účinok v mozgu experimentálnych zvierat a spôsobuje apoptózu nervových

buniek *in vitro* a *in vivo*. Neboli hlásené žiadne formálne štúdie fertility, hoci po liečbe cytarabínom u myši boli pozorované abnormality hláv spermií.

Cytarabín bol v neklinických štúdiách mutagénny a klastogénny, ako aj karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 400
trometamol (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility s: karbenicilínom sodným, cefalotínom sodným, gentamicíniusulfátom, heparínom sodným, hydrokortizónsukcinátom sodným, bežným inzulínom, metotrexátom, 5-fluóruracilom, nafacilínom sodným, oxacilínom sodným, sodnou soľou penicilínu G (benzyl penicilínu), metylprednizolónsukcinátom sodným a prednizolónom sodným.

Inkompatibilita však závisí od viacerých faktorov (napr. koncentrácia lieku, konkrétne použité riedidlá, výsledné pH, teplota). Pre špecifické informácie o kompatibilitě pozri špecializované odkazy.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Stability pred použitím: Chemická a fyzikálna stabilita sa preukázala s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného a 5 % injekčným roztokom glukózy počas 24 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C a až 72 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali prekročiť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Neuchovávajte v chladničke ani mrazničke.

Opatrenia na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 2 ml bezfarebných sklenených injekčných liekovkách typu I uzavretých 13 mm šedou gumenou zátkou a 13 mm hliníkovým vyklápacím priehľadným modrým viečkom / 13 mm hliníkovým vyklápacím viečkom kráľovskej modrej farby.

5 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 5 ml bezfarebných injekčných liekovkách typu I s 20 mm šedou gumenou zátkou a 20 mm hliníkovým vyklápacím priehľadným modrým viečkom / 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom kráľovskej modrej farby.

10 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 10 ml bezfarebných injekčných liekovkách typu I uzavretých 20 mm šedou gumenou zátkou a 20 mm hliníkovým vyklápacím priehľadným viečkom / 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom kráľovskej modrej farby.

20 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 20 ml bezfarebnej injekčnej liekovke typu I s 20 mm sivou gumenou zátkou a 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom kráľovskej modrej farby.

40 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 50 ml bezfarebnej injekčnej liekovke z lisovaného skla typu I s 20 mm sivou gumenou zátkou a 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom kráľovskej modrej farby.

50 ml roztoku:

Injekčný roztok je naplnený v 50 ml bezfarebnej injekčnej liekovke z lisovaného skla typu I s 20 mm sivou gumenou zátkou a 20 mm hliníkovým vyklápacím fialovým viečkom.

Veľkosti balenia:

- 1 × 1 ml injekčná liekovka, 5 × 1 ml injekčných liekoviek
- 1 × 5 ml injekčná liekovka, 5 × 5 ml injekčných liekoviek
- 1 × 10 ml injekčná liekovka
- 1 × 20 ml injekčná liekovka
- 1 × 40 ml injekčná liekovka
- 1 × 50 ml injekčná liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Ak má roztok zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice, musí sa zlikvidovať.

Po otvorení sa obsah každej liekovky musí ihneď použiť. Nespotrebovaný liek zlikvidujte.

Voda na injekcie, 0,9 % fyziologický roztok alebo 5 % roztok dextrózy sú často používané infúzne roztoky pre cytarabín (pozri časť 6.3). Cytarabine injekcia sa nemá miešať so žiadnymi inými liekmi, okrem liekov spomenutých v časti 6.6.

Pokyny pre zaobchádzanie s cytotoxickými látkami

Podávanie:

Musí byť podávaný kvalifikovaným lekárom so skúsenosťami s používaním protirakovinových chemoterapeutík, alebo pod jeho priamym dohľadom.

Príprava:

- Chemoterapeutiká musia pripravovať na podanie len odborníci, vyškolení ohľadom bezpečného používania preparátu.
- Úkony ako riedenie a prelievanie do injekčných striekačiek sa musia robiť len v na to určenom priestore.
- Personál, ktorý vykonáva tieto procedúry, musí mať primerané ochranné oblečenie, rukavice a ochranný štít na oči.

Tehotným ženám sa neodporúča manipulácia s chemoterapeutikami.

Likvidácia a kontaminácia:

Nepoužitý liek alebo odpad treba zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Pri likvidácii umiestnite odpad do vysokorizikového vaku na likvidáciu odpadov (pre cytotoxické látky) a spálte pri teplote 1 100 °C.

Nepoužitý liek alebo odpad treba zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ak dôjde k rozliatiu, treba zamedziť prístupu k postihnutej oblasti a treba mať dostatočnú ochranu ako sú rukavice a bezpečnostné okuliare. Zamedzte šíreniu a vyčistite plochu absorbčným papierom/materiálom. Pri rozliatí použite 5 % roztok chlórnanu sodného. Kontaminovaná plocha sa má vyčistiť veľkým množstvom vody. Kontaminovaný materiál umiestnite do nepresakujúceho odpadového vaku na cytotoxické látky a spálte pri teplote 1 100 °C.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0177/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2026