

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CYTOSAR 100 mg

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

CYTOSAR 500 mg

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

CYTOSAR 1 g

prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CYTOSAR 100 mg:

Jedna 10 ml injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok obsahuje 100 mg cytarabínu a 1 ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 5 ml rozpúšťadla.

CYTOSAR 500 mg:

Jedna 15 ml injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok obsahuje 500 mg cytarabínu a 1 ampulka s rozpúšťadlom obsahuje 10 ml rozpúšťadla.

CYTOSAR 1 g:

Jedna 20 ml injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok obsahuje 1 g cytarabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

CYTOSAR 100 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok obsahuje 9 mg benzylalkoholu v 1 ml rozpúšťadla, čo zodpovedá 9 mg/ml.

CYTOSAR 500 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok obsahuje 9 mg benzylalkoholu v 1 ml rozpúšťadla, čo zodpovedá 9 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok na injekčný roztok

Biely až sivobiely prášok (koláč) a rozpúšťadlo vo forme číreho a bezfarebného roztoku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CYTOSAR je primárne indikovaný na dosiahnutie a udržanie remisie u akútnej nelymfocytovej leukémie u dospelých a u detí od narodenia. Je účinný aj pri liečbe iných foriem leukémie, ako je akútna lymfocytová leukémia, chronická myeloidná leukémia (blastická fáza). CYTOSAR sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s inými cytostatikami; často sa najlepšie výsledky dosahujú pri použití

kombinovanej liečby. Remisie navodené CYTOSAROM bývajú krátke, pokiaľ nenasleduje udržiavacia liečba.

CYTOSAR sa experimentálne použil u mnohých nádorových ochorení. Dá sa všeobecne povedať, že iba u malého počtu pacientov so solídnymi nádormi bola táto liečba účinná.

U detí s non-Hodgkinovým lymfómom je úspešná kombinovaná liečba (LSA2L2) zahŕňajúca aj podanie CYTOSARU.

CYTOSAR podávaný vo vysokých dávkach, ako liečba monoterapiou alebo spolu s ostatnými chemoterapeutikami, je účinný u leukémií so zlou prognózou, u refraktérnych leukémií a relapsov akútnych leukémií.

CYTOSAR samotný alebo v kombinácii s inými liekmi (metotrexát, hydrokortizónsukcinát sodný) sa podáva intratekálne na profylaxiu alebo liečbu postihnutia meningov pri leukémii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

CYTOSAR nie je účinný po perorálnom podaní. Dávkovacia schéma a spôsob podávania závisia od použitého terapeutického režimu. CYTOSAR sa môže podávať ako intravenózna infúzia alebo injekcia, subkutánne alebo intratekálne. Pri príprave cytarabínu na intravenóznou vysokodávkovú liečbu alebo intratekálne použitie nepoužívajte rozpúšťadlá s obsahom benzylalkoholu (pozri časť 4.4). Mnohí lekári používajú na rekonštitúciu 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného bez obsahu konzervačných látok a rekonštituovaný roztok ihneď spotrebujú.

U niektorých pacientov sa v mieste podania injekcie alebo infúzie môže objaviť tromboflebitída a zriedkavo pacienti zaznamenali bolesť a zápal v mieste podania subkutánnej injekcie. Vo väčšine prípadov sa liek veľmi dobre toleruje.

Pri intravenóznom podaní niektorí pacienti lepšie tolerujú vyššiu dávku, ak dostanú liek v rýchlej injekcii v porovnaní s pomalou infúziou. Tento jav je spojený s rýchlou inaktiváciou lieku a krátkou expozíciou vnímavých normálnych a nádorových buniek významne vysokým hladinám po rýchlej injekcii. Zdá sa, že zdravé aj nádorové bunky reagujú takmer podobne na tieto rôzne spôsoby podania, avšak ani jeden zo spôsobov podania nebol jasne dokázaný ako klinicky výhodnejší.

Konvenčné dávkovanie: Pri indukčnej liečbe akútnej nelymfocytovej leukémie je zvyčajná dávka cytarabínu v kombinácii s inými protinádorovými liekmi 100 mg/m²/deň v kontinuálnej intravenózne infúzii (v dňoch 1 – 7) alebo 100 mg/m² intravenózne každých 12 hodín (v dňoch 1 – 7).

Vysoko dávková liečba: 2 – 3 g/m² vo forme intravenózne infúzie v trvaní 1 – 3 hodín podávanej každých 12 hodín 2 – 6 dní v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Subkutánne podanie: vo všeobecnosti 20 – 100 mg/m² v závislosti od indikácie a dávkovacím režimom.

Súčasná odporúčania ohľadom použitia pri leukémii a non-Hodgkinovom lymfóme u detí sa musia vyhľadať v príslušnej odbornej literatúre.

Intratekálne podanie pri leukémii postihujúcej meningy:

CYTOSAR sa podáva intratekálne pri akútnej leukémii v dávkach od 5 mg/m² do 75 mg/m² povrchu plochy tela. Frekvencia podávania sa pohybuje od jedenkrát denne počas 4 dní až po jednu injekciu každé 4 dni. Najčastejšie používaná dávka je 30 mg/m² každé 4 dni do normalizácie likvorového nálezu

s následným podaním ešte jednej dodatočnej dávky. Dávkovacia schéma sa zvyčajne riadi typom a závažnosťou CNS prejavov a odpoveďou na predchádzajúcu liečbu.

CYTOSAR sa podáva intratekálne spolu s hydrokortizónsukcinátom sodným a metotrexátom ako profylaxia u detí s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastovou leukémiou ako aj pri leukémii postihujúcej meningy. Sullivan uvádza, že profylaktické použitie trojkombinácie zabránilo neskorému postihnutiu CNS, pričom podiel vyliečených a miera celkového prežívania boli podobné ako u pacientov, u ktorých sa v profylaxii postihnutia CNS použila kombinácia ožiarenia CNS a intratekálne podávaného metotrexátu. Dávky použitých liečiv boli: cytarabín 30 mg/m², hydrokortizónsukcinát sodný 15 mg/m² a metotrexát 15 mg/m² (absolútna maximálna jednorazová dávka 15 mg metotrexátu). Lekár musí poznať túto schému a vedieť, že dávkovanie metotrexátu u pediatrických pacientov je založené na veku a nie na veľkosti plochy povrchu tela.

Profylaktické použitie uvedenej trojkombinácie môže byť užitočné aj po úspešnej liečbe akútnej epizódy postihnutia meningov. Pred začatím podávania tejto schémy je potrebné oboznámiť sa s príslušnou odbornou literatúrou.

Cytarabín podávaný intratekálne môže spôsobiť systémové prejavy toxicity a preto je indikované starostlivé monitorovanie hemopoetického systému. Môže byť nevyhnutná modifikácia liečby zameranej na leukémiu. Závažnejšia toxicita je zriedkavá (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa cytarabín podáva intratekálne a súbežne intravenózne v rozmedzí niekoľkých dní, je zvýšené riziko toxicity postihujúcej miechu, avšak pri závažnom život ohrozujúcom ochorení je súbežné intravenózne a intratekálne podanie cytarabínu ponechané na rozhodnutí ošetrojúceho lekára.

Fokálne leukemické postihnutie centrálného nervového systému nemusí byť citlivé na intratekálne podanie cytarabínu a malo by sa liečiť rádioterapiou.

Kompatibilita s inými liekmi: Cytarabín je kompatibilný s nasledovnými liekmi v uvedených koncentráciách a to s 5 % roztokom glukózy počas 8 hodín: s cytarabínom 0,8 mg/ml a cefalotínom sodným 1,0 mg/ml; cytarabínom 0,4 mg/ml a prednizolón-fosfátom sodným 0,2 mg/ml; cytarabínom 16 µg/ml a vinkristíniom-sulfátom 4 µg/ml. Cytarabín je tiež fyzicky kompatibilný s metotrexátom.

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie sa CYTOSAR používa podobne ako u dospelých.

Spôsob podávania

CYTOSAR sa podáva ako intravenózna infúzia alebo injekcia, subkutánne alebo intratekálne.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Cytarabín môžu podávať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou cytostatikami.

Indukčnú liečbu možno podávať len v zariadeniach s adekvátnymi laboratórnymi a podpornými podmienkami na monitorovanie tolerancie liečby a s vhodnou starostlivosťou o pacientov s prejavmi liekovej toxicity. Hlavný toxický efekt cytarabínu je supresia kostnej drene s leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou. Menej závažné typy toxicity zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku a bolesť brucha, orálne ulcerácie a poškodenie funkcie pečene.

Pri rozhodovaní o vhodnosti použitia cytarabínu musí indikujúci lekár starostlivo zvážiť možný prínos v porovnaní so známymi nežiaducimi účinkami liečby. Pred týmto rozhodnutím alebo začatím liečby sa musí lekár oboznámiť s nasledujúcim textom.

Hematologické účinky:

Cytarabín spôsobuje silný útlm kostnej drene, závažnosť ktorého závisí od dávky lieku a liečebného režimu. U pacientov, u ktorých je prítomné poškodenie kostnej drene následkom liekov, je na začiatku liečby potrebná opatrnosť. Pacienti používajúci tento liek musia byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom. Počas indukčnej fázy liečby je potrebné denné sledovanie počtu leukocytov a trombocytov. Po vymiznutí blastov z periférnej krvi je potrebné časté vyšetrovanie kostnej drene. Pacienti liečení cytarabínom musia byť starostlivo sledovaní. Nutné sú časté kontroly počtu leukocytov, trombocytov a vyšetrenia kostnej drene. Pri vzniku útlmu kostnej drene s poklesom počtu trombocytov pod $50\,000/\text{mm}^3$ alebo počtu neutrofilov pod $1\,000/\text{mm}^3$ je potrebné zvážiť prerušenie alebo modifikáciu liečby. Po prerušení podávania môže dôjsť k ďalšiemu poklesu počtu krvných elementov v periférnej krvi s najnižšími hodnotami za 12 až 24 dní po poslednom podaní liečiva. V indikovaných prípadoch možno liek znovu začať podávať pri prítomnosti známych prejavov regenerácie kostnej drene (pri sériovom vyšetrení). U pacientov, u ktorých sa s podávaním lieku čaká až do dosiahnutia normálnych hodnôt krvného obrazu, môže dôjsť k zhoršeniu kontroly ochorenia. Musia byť dostupné potrebné podmienky na zvládnutie potenciálne fatálnych komplikácií vyplývajúcich z útlmu kostnej drene (infekcie pri neutropénii a porušenej obranyschopnosti, sekundárne krvácanie pri trombocytopénii).

Pri liečbe cytarabínom sa vyskytli anafylaktické reakcie. Bol popísaný jeden prípad anafylaktickej reakcie, ku ktorému došlo tesne po intravenóznom podaní cytarabínu a ktorý viedol k zástave srdca vyžadujúcej okamžitú resuscitáciu.

Liečebné režimy s vysokými dávkami:

Pri podaní vysokých dávok (2 až 3 g/m^2) cytarabínu sa popísala závažná až smrteľná toxicita postihujúca CNS, gastrointestinálny trakt aj pľúca (odlišná od komplikácií pozorovaných pri konvenčných liečebných režimoch s cytarabínom). Reakcie zahŕňali reverzibilné toxické prejavy na rohovke a hemoragickú konjunktivitídu, ktorým sa dá zabrániť alebo sa ich intenzita dá obmedziť preventívnym použitím kvapiek s obsahom kortikosteroidov. Medzi ďalšie reakcie patria dysfunkcie mozgu alebo mozočku, zvyčajne reverzibilné, vrátane zmien osobnosti, somnolencie, kŕčov alebo kómy, závažné gastrointestinálne ulcerácie vrátane rozvoja *pneumosis cystoides intestinalis* vedúcej k peritonitíde; sepsa a pečeneňový absces; pľúcny edém, poškodenie pečene s hyperbilirubinémiou; nekróza čreva, nekrotizujúca kolitída.

Po podaní vysoko dávkových režimov s cytarabínom sa objavili prípady závažnej, v niektorých prípadoch fatálnej pľúcnej toxicity, syndróm respiračnej tiesne u dospelých a pľúcny edém. Po experimentálnom podaní vysokých dávok cytarabínu pri liečbe relapsu leukémie bol hlásený syndróm náhle respiračnej tiesne, ktorý pri rtg vyšetrení rýchlo progredoval do pľúcneho edému s výraznou kardiomegáliou.

Po experimentálnom podaní vysokých dávok cytarabínu a cyklofosfamidu v rámci prípravy na transplantáciu kostnej drene boli hlásené prípady kardiomyopatie s následným úmrtím. Tieto udalosti môžu byť závislé na dávkovacej schéme.

U dospelých pacientov s akútnou nelymfocytovou leukémiou sa vyvinula po konsolidácii vysokými dávkami cytarabínu, daunorubicínu a asparginázy periférna motoricko-senzorická neuropatia. Pacienti liečení vysokými dávkami cytarabínu sa musia sledovať pre možnosť rozvoja neuropatie, nakoľko môže byť potrebná zmena dávkovacieho režimu, aby sa zabránilo reverzibilným neurologickým poruchám.

Boli popísané zriedkavé prípady závažných kožných reakcií (kožný raš) vedúcich až k deskvamácii kože. Výskyt úplnej alopecie je pri liečbe vysokými dávkami cytarabínu častejší než pri štandardnom dávkovaní.

Pri rýchlom intravenóznom podávaní vysokých dávok pacienti často pociťujú nauzeu a môžu vracať aj niekoľko hodín po skončení podávania. Pri podávaní v infúzii sú tieto účinky menej závažné.

Režimy s konvenčnými dávkami:

U pacientov liečených konvenčnými dávkami cytarabínu v kombinácii s inými liekmi boli hlásené prípady peritonitídy a hemoragickej kolitídy so súčasne prítomnou neutropéniou a trombocytopéniou. Pacienti reagovali na liečebné opatrenia bez nutnosti použitia chirurgických metód. U detí s AML po intratekálnom a intravenóznom podaní cytarabínu v konvenčných dávkach v kombinácii s inými liekmi bola hlásená oneskorená progresívna vzostupná paralýza, ktorá vyústila do úmrtia.

Hepatálne a/alebo renálne funkcie:

Ľudská pečeň detoxikuje zásadný podiel podanej dávky cytarabínu. Najmä pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek majú vyššiu pravdepodobnosť toxicity postihujúcej CNS po liečbe s vysokými dávkami cytarabínu (pozri časť 4.9). U pacientov so zníženou funkciou pečene a obličiek sa vyžaduje opatrnosť a ak je to možné podávanie redukovaných dávok cytarabínu.

U pacientov používajúcich cytarabín sú potrebné pravidelné kontroly kostnej drene, pečeneových a obličkových funkcií.

Neurologické nežiaduce reakcie: Prípady závažných neurologických nežiaducich reakcií od bolesti hlavy až po paralýzu, kómu a epizódy podobné mozgovej mŕtvici boli väčšinou hlásené u mladistvých a dospelých, ktorí dostávali intravenózne cytarabín v kombinácii s intratekálne podávaným metotrexátom.

Syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndróm): Podobne ako iné cytostatiká, aj cytarabín môže vyvolať hyperurikémiu ako dôsledok rýchleho rozpadu (lýzy) nádorových buniek. Je potrebné sledovať hladinu kyseliny močovej v krvi a v prípade potreby použiť podporné a farmakologické opatrenia.

Pankreatitída: U pacientov používajúcich cytarabín v kombinácii s inými látkami bol popísaný vznik akútnej pankreatitídy.

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie: Podanie živých alebo živých oslabených (atenuovaných) vakcín u pacientov, ktorí sú imunokompromitovaní následkom podania chemoterapeutík vrátane cytarabínu môže viesť k závažným alebo fatálnym infekciám. U pacientov liečených cytarabínom sa treba vyhnúť vakcinácii so živými vakcínami. Mŕtve alebo inaktivované vakcíny je možné podať, avšak odpoveď na takéto vakcíny môže byť znížená.

Informácie o pomocných látkach

Benzylalkohol

Rozpúšťadlo pre CYTOSAR 100 mg, CYTOSAR 500 mg obsahuje benzylalkohol (pozri časť 2).

Konzervačná látka benzylalkohol môže spôsobiť hypersenzitívne reakcie. Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u pediatrických pacientov vrátane novorodencov („syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)“).

Aj keď normálne terapeutické dávky tohto lieku bežne podávajú množstvá benzylalkoholu, ktoré sú významne nižšie ako tie, ktoré boli hlásené v spojení so „syndrómom respiračnej tiesne“, minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe. Formulácie obsahujúce benzylalkohol sa majú u novorodencov používať len vtedy, keď je to potrebné a nie sú dostupné žiadne alternatívy. U predčasne narodených detí a novorodencov s nízkou hmotnosťou môže byť zvýšené riziko rozvoja toxicity.

Formulácie obsahujúce benzylalkohol sa u detí do 3 rokov nesmú používať dlhšie ako 1 týždeň, pokiaľ to nie je potrebné. Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí. Ak je potrebné použitie formulácie CYTOSARU obsahujúcej benzylalkohol, je potrebné zvážiť kombinovanú dennú metabolickú záťaž benzylalkoholu zo všetkých zdrojov, najmä u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, ako aj u gravidných alebo dojčiacich žien, kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia cytarabínu s inými cytotoxickými a myelosupresívnymi pôsobiacimi látkami alebo rádioterapiou v niektorých prípadoch zvyšuje cytostatický ako aj imunosupresívny účinok liečiva.

Digoxín: U pacientov užívajúcich beta-acetyldigoxín súbežne s chemoterapeutickými režimami obsahujúcimi cyklofosfamid, vinkristín a prednizón s alebo bez cytarabínu alebo prokarbazínu bolo pozorované reverzibilné zníženie rovnovážnej plazmatickej hladiny digoxínu a vylučovania glykozidov obličkami. Rovnovážne plazmatické hladiny digitoxínu sa pravdepodobne nemenia. Počas liečby kombinovanými režimami cytostatík sa majú starostlivo sledovať hladiny digoxínu. Užívanie digitoxínu u týchto pacientov sa má zvážiť ako alternatíva.

Gentamycín: V interakčnej *in vitro* štúdii bol medzi gentamycínom a cytarabínom pozorovaný antagonisticý účinok cytarabínu na citlivosť kmeňov *Klebsiella pneumoniae*. Nedostatočne rýchla terapeutická odpoveď na gentamycín u pacientov s infekciou *K. pneumoniae* liečených cytarabínom môže vyžadovať prehodnotenie antimikrobiálnej liečby.

Fluorocytosín: Klinické skúsenosti poukazujú na možnosť inhibície účinku fluorocytosínu CYTOSAROM, ktorá môže byť spôsobená prípadnou kompetitívnou inhibíciou jeho vstupu do buniek.

Metotrexát: Intravenózne podávaný cytarabín súbežne s intratekálne podávaným metotrexátom môže zvýšiť riziko závažných neurologických nežiaducich reakcií ako bolesť hlavy, paralýza, kóma a epizódy podobné mozgovej mŕtvici (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky vo fertilnom veku majú byť poučené, aby používali vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke cytarabínu z dôvodu potenciálnej genotoxicity.

Mužskí pacienti s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby používali vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke cytarabínu z dôvodu potenciálnej genotoxicity.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie týkajúce sa podania cytarabínu u gravidných žien. Cytarabín je známy svojou teratogénitou u niektorých živočíšnych druhov (pozri časť 5.3).

Tento liek sa môže podávať ženám, ktoré sú gravidné alebo ktoré môžu otehotnieť, výlučne až po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu a možných rizík pre matku aj pre dieťa. Ženy vo fertilnom veku musia byť upozornené, aby neotehotneli.

Matkám používajúcim cytarabín počas gravidity (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi) sa narodili normálne deti; niektoré z nich boli predčasne narodené alebo mali nízku pôrodnú hmotnosť. Niektoré z týchto detí boli sledované vo vekovom rozmedzí od 6 týždňov do 7 rokov od expozície a nevykazovali žiadne abnormality. Jedno zjavne normálne dieťa zomrelo vo veku 90 dní na gastroenteritídu.

Boli hlásené kongenitálne abnormality, najmä ak bol plod vystavený systémovej liečbe cytarabínom počas prvého trimestra. Abnormality zahŕňali defekty horných a dolných končatín a deformity končatín a uší.

U detí v neonatálnom období, ktoré boli *in utero* vystavené cytarabínu boli hlásené prípady pancytopenie, leukopénie, anémie, trombocytopenie, elektrolytových abnormalít, tranzientnej eozinofilie, zvýšených hladín IgM a hyperpyrexie, sepsy a úmrtí. Niektoré z týchto detí boli tiež predčasne narodené.

Boli vykonané terapeutické aborty u gravidných žien liečených cytarabínom. Boli hlásené normálne plody, ale aj prípady so zväčšenou slezinou a chromozomálne abnormality (trizómia 21) v tkanive choriónu.

Vzhľadom na možnosť vzniku vrodených defektov pri cytostatickej liečbe predovšetkým počas prvého trimestra gravidity musia byť pacientky, ktoré otehotneli alebo môžu otehotnieť, poučené o možnom riziku pre plod a zvážiť pokračovanie gravidity.

Určité, aj keď značne nižšie riziko existuje aj v prípade, že sa s liečbou začne počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity. Pôrody zdravých detí boli zaznamenané aj u žien liečených počas všetkých troch trimestrov. U detí, ktoré sa narodili týmto pacientkám je vhodné dlhodobé sledovanie.

Nasledovné upozornenie sa vzťahuje len na lieky s obsahom benzylalkoholu:

CYTOSAR 100 mg a CYTOSAR 500 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok obsahujú benzylalkohol ako konzervačnú látku. Benzylalkohol môže prechádzať cez placentu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka. Pretože existuje pravdepodobnosť vylučovania cytarabínu do materského mlieka a vzhľadom na možnosť vzniku závažných nežiaducich reakcií u dojčiat na cytarabín, musí sa zvážiť, či prerušiť dojčenie na obdobie počas liečby CYTOSAROM a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke alebo ukončiť podávanie lieku, vzhľadom na význam lieku pre matku.

Fertilita

Žiadne formálne štúdie fertility neboli hlásené, hoci u myší liečených cytarabínom boli pozorované abnormality hlavičiek spermií (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv cytarabínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol systematicky sledovaný.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu (pozri časť 4.4)

Poruchy krvi a lymfatického systému: cytarabín spôsobuje útlm kostnej drene, preto sa po jeho podaní očakáva anémia, leukopénia, trombocytopenia, megaloblastová prestavba kostnej drene a pokles počtu retikulocytov. Závažnosť týchto reakcií závisí od dávky a dávkovacieho režimu. Dajú sa očakávať zmeny v morfológii kostnej drene a v periférnych náteroch.

Po 5 dňovej kontinuálnej infúzii alebo injekciách 50 až 600 mg/m² nasleduje pokles počtu leukocytov s bifázickým priebehom. Nezávisle na východiskovom počte, úrovni dávkovania alebo liečebnej schéme dochádza k ich poklesu už v priebehu prvých 24 hodín s maximálnym poklesom na 7. – 9. deň. Potom nasleduje krátky vzostup s maximom okolo 12. dňa. Ďalší, hlbší pokles dosahuje maximum medzi 15. až 24. dňom. Počas ďalších 10 dní opäť nasleduje rýchle zvýšenie približne na východiskovú hodnotu. Útlm trombocytov sa dá pozorovať po 5 dňoch s maximom poklesu medzi 12. – 15. dňom. Potom počas ďalších 10 dní nasleduje rýchle zvýšenie približne na východiskové hodnoty.

Infekcie a nákazy: V súvislosti s použitím cytarabínu samotného alebo v kombinácii s inými imunosupresívami v imunosupresívnych dávkach, ktoré ovplyvňujú bunkovú alebo humorálnu aktivitu, môže byť pozorovaný zvýšený výskyt vírusových, bakteriálnych, parazitárnych alebo saprofytických infekcií ktorejkoľvek časti tela. Tieto infekcie môžu byť mierne alebo takisto veľmi závažné a niekedy smrteľné.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Cytarabínový syndróm

Cytarabínový syndróm sa prejavuje horúčkou, bolesťami svalov, bolesťami kostí, prípadne bolesťou na hrudníku, makulopapulóznym exantémom, zápalom spojoviek a malátnosťou. Zvyčajne sa objavuje 6 – 12 hodín po podaní lieku. Podanie kortikoidov na prevenciu a liečbu tohto syndrómu môže mať priaznivý účinok. Ak sú príznaky tohto syndrómu zvládnuteľné kortikoidmi, treba zvážiť liečbu kortikoidmi aj počas ďalšej liečby cytarabínom.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie. Frekvencie sú definované: 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 $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (liečba konvenčnými a vysokými dávkami)

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Sepsa, pneumónia, infekcia ^a
Neznáme	Celulitída v mieste podania injekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Zlyhávanie kostnej drene, trombocytopenia, anémia, megaloblastická anémia, leukopénia, znížený počet retikulocytov
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Anafylaktická reakcia, alergický edém
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme	Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Neznáme	Neurálna toxicita, neuritída, závrat, bolesti hlavy
Poruchy oka	
Neznáme	Konjunktivitída ^b
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Neznáme	Perikarditída, sínusová bradykardia
Poruchy ciev	

Neznáme	Tromboflebitída
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Neznáme	Dýchavičnosť, orofaryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Stomatitída, ulcerácie v ústnej dutine, zápaly a ulcerácie v análnej oblasti, hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha
Neznáme	Pankreatitída, ezofageálne ulcerácie, ezofagitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	Dysfunkcia pečene
Neznáme	Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia, vyrážka
Časté	Kožné vredy
Neznáme	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, urtikária, svrbenie, pehy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Cytarabínový syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Poškodenie obličiek, retencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia
Neznáme	Bolesť na hrudníku, reakcie v mieste podania injekcie ^c
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Abnormálna biopsia kostnej drene, abnormálny krvný náter
^a Môže byť mierna, ale aj závažná, niekedy fatálna.	
^b Môže sa vyskytovať spolu s vyrážkou a pri vysokej dávke môže byť hemoragická.	
^c Bolesť a zápal v mieste subkutánnej injekcie.	

Nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s liečbou vysokými dávkami (pozri tiež časť 4.4) sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke:

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (liečba vysokými dávkami)

Infekcie a nákazy	
Neznáme	Pečeňový absces
Psychické poruchy	
Neznáme	Zmena osobnosti ^a
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Cerebrálna a cerebelárna dysfunkcia, somnolencia
Neznáme	Kóma, konvulzie, periférna motorická a senzorická neuropatia

Poruchy oka	
Veľmi časté	Korneálna toxicita
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	
Neznáme	Kardiomyopatia ^b
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Syndróm dychovej tiesne u dospelých, pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nekrotizujúca kolitída
Neznáme	Nekróza gastrointestinálneho traktu, gastrointestinálne ulcerácie, <i>pneumosis cystoides intestinalis</i> , peritonitída
Poruchy pečene a žilových ciest	
Neznáme	Poškodenie pečene, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exfoliácia kože
^a Zmena osobnosti bola hlásená v súvislosti s cerebrálnou a cerebelárnou dysfunkciou.	
^b S následným úmrtím.	

Iné nežiaduce reakcie

U pacientov experimentálne liečených stredne vysokými dávkami cytarabínu (1 g/m²) v monoterapii alebo v kombinácii s inými cytostatikami (meta-AMSA, daunorubicín, etopozid) došlo k vzniku difúznej intersticiálnej pneumonitídy, ktorá nemala zjavnú príčinu a mohla súvisieť s podávaním cytarabínu.

Po experimentálnom použití vysokých dávok cytarabínu v liečbe relapsu leukémie bol popísaný vznik syndrómu náhlej dychovej tiesne s rýchlou progresiou do edému pľúc a výraznou kardiomegáliou pri rtg vyšetrení. Priebeh bol fatálny.

Intratekálne použitie

Najčastejšie popisované nežiaduce reakcie po intratekálnej aplikácii sú nauzea, vracanie a horúčka; prejavy sú mierne a spontánne ustúpia. Bol hlásený vznik paraplégie. Popísaný bol vznik nekrotizujúcej leukoencefalopatie s alebo bez krčív. Niektorí z týchto pacientov boli súbežne liečení intratekálne podávaným metotrexátom a/alebo hydrokortizónom a tiež ožiarení CNS. Boli popísané prípady izolovanej neurotoxicity. U dvoch pacientov v remisii, ktorí boli liečení kombináciou systémovej chemoterapie, profylaktickým ožiarení CNS a intratekálne podávaným cytarabínom došlo k slepote.

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 uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie**Príznaky**

Pri podávaní 12 dávok, v dávkach 4,5 g/m² vo forme intravenózneho infúzie, po dobu 1 hodiny každých 12-hodín došlo k neprimeranému zvýšeniu ireverzibilnej CNS toxicity a k úmrtiu. V prípade CNS toxicity sa hlásili nasledovné udalosti: neuritída, zmätenosť, bolesť hlavy, paralýza, epizódy podobné mozgovým príhodám, záchvaty; poškodenie CNS môže byť ireverzibilné. V prípade poškodenia kostnej drene sa hlásili nasledovné príznaky: asténia, dýchavičnosť, horúčka, infekcie, krvácanie.

Manažment

Pri predávkovaní cytarabínom nie je k dispozícii žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa musí ukončiť liečba cytarabínom a následne sa má zabezpečiť útlm kostnej drene vrátane transfúzie plnej krvi alebo krvných doštičiek a príslušné symptomatické opatrenia; antibiotiká podľa potreby. Pacienti musia byť dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjavia skoré prejavy závažnej neurologickej toxicity, a v závislosti od špecifických príznakov sa majú vykonať elektrodiagnostické testy a iné zobrazovacie techniky ako elektromyografia, elektroencefalografia, CT vyšetrenie. Cytarabín môže byť odstránený hemodialýzou.

Osobitné skupiny populácie

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene môže byť vyššia pravdepodobnosť CNS toxicity po liečbe vysokými dávkami cytarabínu (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, ATC kód: L01BC01.

Cytarabín je antimetabolit.

Cytarabín, analóg pyrimidínu, je antineoplastická látka, ktorá inhibuje syntézu deoxyribonukleovej kyseliny. Má tiež antivírusové a imunosupresívne vlastnosti. Na základe detailných štúdií mechanizmu jeho cytotoxického účinku *in vitro* je možné predpokladať, že primárnym účinkom cytarabínu je inhibícia syntézy deoxycytidínu, ale inhibícia cytidyl kinázy a inkorporácia cytarabínu do nukleovej kyseliny môže tiež zohrávať úlohu v jeho cytostatickej a cytocídnej aktivite.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri perorálnom podaní nie je cytarabín účinný. Z tráviaceho traktu sa vstrebáva menej ako 20 % perorálne podanej dávky.

Pri kontinuálnej vnútrožilovej infúzii možno dosiahnuť relatívne konštantné plazmatické hladiny.

Po podkožnom alebo vnútrošvalovom podaní sa maximálne plazmatické hladiny dosiahnu asi po 20 až 60 minútach, pričom ich výška je výrazne nižšia ako po vnútrožilovom podaní.

Medzi pacientami používajúcimi rovnaké dávky sú výrazné rozdiely v plazmatických hladinách. Niektoré štúdie naznačujú, že táto variabilita súvisí s klinickou odpoveďou. Nádej na klinickú remisiu je vyššia pri vysokých plazmatických hladinách.

Distribúcia

Pri plazmatických hladinách v terapeutickom rozsahu 0,005 – 1,0 mg/l sa 13,3 % cytarabínu viaže na plazmatické bielkoviny nezávisle od koncentrácie.

Po experimentálnom podaní cytarabínu v dávke 2 alebo 3 g/m² intravenózne každých 12 hodín bol dokázaný vysoký prienik do centrálného nervového systému. V porovnaní so štandardnými intratekálnymi dávkami umožňujú tieto dávky lepšiu distribúciu cytarabínu v mozgových obaloch a možno aj v mozgovom parenchýme. U pacientov, ktorým sa podávali štandardné dávky kontinuálnou infúziou subkutánne alebo intravenózne, neboli hladiny v CNS závislé na rýchlosti podávania.

Biotransformácia

Cytarabín sa metabolizuje pomocou deoxycytidínkinázy a iných nukleotidkináz na nukleotidtrifosfát, ktorý je účinným inhibítorom DNA polymerázy. K tejto fosforylácii na aktívnu formu dochádza v leukemických blastoch, ale aj v normálnej kostnej dreni. Cytarabín sa pomocou cytidindeaminázy rýchlo deaminuje na inaktívny metabolit uracilarabinozid (1- β -D-arabino furanozyluracil). Tento proces prebieha predovšetkým v pečeni a obličkách, ale v menšom rozsahu k nemu dochádza aj v krvi a iných tkanivách. Citlivosť alebo rezistencia bunky na cytarabín sa zdá byť podmienená práve rovnováhou medzi kinázovou a deaminázovou aktivitou.

Eliminácia

Po rýchlej intravenózne iniekcii cytarabínu má pokles hladiny v plazme dvojfázový priebeh. Najprv dochádza k úvodnej distribučnej fáze s polčasom asi 10 minút, po ktorej nasleduje druhá, eliminačná fáza s polčasom asi 1 až 3 hodiny. V priebehu 24 hodín sa močom vylúči asi 80 % podanej rádioaktívne značenej látky, z toho asi 90 % predstavuje 1- β -D-arabino furanozyluracil, iba 5,8 % podanej látky sa vylúči v nezmenenej forme močom, 90 % je deaminovaný produkt. Po jednorazovom intravenóznom podaní vysokej dávky u väčšiny pacientov klesá jeho hladina na nemerateľné hodnoty v priebehu 15 minút, u niektorých pacientov nie je hladina lieku demonštrovateľná už po 5 minútach.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

Najzávažnejší typ toxicity, pozorovanej u všetkých testovaných druhov a obmedzujúcej dávku cytarabínu bola myelosupresia, ktorá sa prejavuje megaloblastovou prestavbou kostnej drene, retikulocytopéniou, leukopéniou a trombocytopéniou. Ďalšími cieľovými orgánmi sú pečeň, obličky a mozog.

Cytarabín spôsobuje rozsiahle postihnutie chromozómov vrátane ich zlomov; takisto sa popísali malígne transformácie buniek hlodavcov v bunkových kultúrach.

Cytarabín je embryotoxický a teratogénny a spôsobuje peri a postnatálnu toxicitu u rôznych druhov. Žiadne formálne štúdie fertility neboli hlásené, hoci u myši liečených cytarabínom boli pozorované abnormality hlavičiek spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CYTOSAR 100 mg, CYTOSAR 500 mg

Prášok na injekčný roztok:

kyselina chlorovodíková

hydroxid sodný

Rozpúšťadlo:

benzylalkohol

voda na iniekcie

CYTOSAR 1 g

Prášok na injekčný roztok:

kyselina chlorovodíková

hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Cytarabín je fyzikálne inkompatibilný s heparínom, inzulínom, metotrexátom, 5-fluorouracilom, nafcilínom, oxacilínom, penicilínom G a metylprednizolón-sukcinátom sodným.

Cytarabín sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú spomenuté v časti 4.2. Musí byť zabezpečená kompatibilita skôr, ako sa zmieša s inou látkou.

6.3 Čas použiteľnosti

CYTOSAR 100 mg:
4 roky

CYTOSAR 500 mg, CYTOSAR 1 g:
5 rokov

Rekonštituovaný roztok:

CYTOSAR 100 mg, CYTOSAR 500 mg, CYTOSAR 1 g

Chemická a fyzikálna stabilita sa preukázala s vodou na injekcie s alebo bez antimikrobiálnej prísady počas 24 hodín pri teplote 30 °C a 48 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nerozpustený liek uchovávať pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

CYTOSAR 100 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok z bezfarebného skla typu I (10 ml) s uzáverom z brómbutylovej gumy a s hliníkovým tesniacim uzáverom so vsunutým polypropylénovým diskom (vyklápací typ) + **1 ampulka s rozpúšťadlom** z bezfarebného skla typu I (5 ml) s červeným kruhom.

CYTOSAR 500 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok z bezfarebného skla typu I (15 ml) s uzáverom z brómbutylovej gumy a s hliníkovým tesniacim uzáverom so vsunutým polypropylénovým diskom (vyklápací typ) + **1 ampulka s rozpúšťadlom** z bezfarebného skla typu I (10 ml) s bielym kruhom.

CYTOSAR 1g prášok na injekčný roztok:

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok z bezfarebného skla typu I (20 ml) s uzáverom z brómbutylovej gumy a s hliníkovým tesniacim uzáverom so vsunutým polypropylénovým diskom (vyklápací typ).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava injekčného roztoku

Prášok sa môže rozpustiť vo vode na injekcie, v 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo v 5 % roztoku glukózy bez alebo s prídavkom antimikrobiálnej prísady.

Na intratekálne podanie sa odporúča použiť 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného bez prídavku antimikrobiálnej prísady (benzylalkoholu).

Prášok na prípravu injekčného roztoku:

- CYTOSAR 100 mg: na intravenózne, intratekálne a subkutánne podanie
- CYTOSAR 500 mg, CYTOSAR 1 g: na intravenózne podanie

CYTOSAR 1 g je predovšetkým určený na jednorazové podávanie vysokých dávok. V prípade použitia na prípravu viacerých dávok sa má na riedenie použiť roztok s antimikrobiálnou prísadou.

Maximálna použiteľná koncentrácia CYTOSARU po nariadení je 100 mg/ml. Na prípravu injekčného roztoku s touto koncentráciou sa musia pridať uvedené objemy rozpúšťadla:

objem rozpúšťadla (ml)	CYTOSAR
4,7	500 mg
9,4	1 g

Na otvorenie ampulky s rozpúšťadlom nie je potrebný pilník. V mieste hrdla sú ampulky napiľované; toto miesto je označené farebnou bodkou. Uchopte ampulku tak, že farebná bodka smeruje k vám. Položte palec na farebnú bodku a ľahkým tlakom smerom dole ampulku otvorte.

Na intratekálne podanie nepoužívajte rozpúšťadlo obsahujúce benzylalkohol!

Účinky nadmernej expozície na pracovisku neboli pozorované. Môže dôjsť k ľahkému podráždeniu očí. Opakovaný alebo dlhodobý kontakt s kožou môže zapríčiniť jej podráždenie. V prípade náhodného poliatia je potrebné postihnuté miesto umyť vodou a mydlom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CYTOSAR 100 mg: 44/0640/70-CS
CYTOSAR 500 mg: 44/0313/18-S
CYTOSAR 1 g: 44/0314/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1970
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023