

UPUTSTVO ZA LEK

Cytosar[®], 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Cytosar[®], 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

citarabin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Cytosar i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cytosar
3. Kako se primenjuje lek Cytosar
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Cytosar
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Cytosar i čemu je namenjen

Lek Cytosar sadrži citarabin kao aktivnu supstancu i koristi se kod odraslih i dece. Pripada grupi antikancerskih lekova i primarno se koristi za lečenje akutne nelimfocitne leukemije (to je maligno oboljenje krvi kod koga dolazi do povećanog stvaranja belih krvnih zrnaca). Koristi se za lečenje i drugih tipova leukemije, kao što je akutna limfocitna i hronična mijelocitna leukemija (blastna faza). Pokazao se korisnim u lečenju ne-Hoćkinovog limfoma kod dece, a primenjuje se i intratekalno (ubrizgavanjem direktno u tečnost oko kičmene moždine) za profilaksu i lečenje meningealne leukemije. Može da se koristi sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka, ali se najbolji rezultati obično postižu kombinovanom terapijom.

Lek Cytosar se koristi za indukciju i održavanje remisije kod leukemije.

Indukcija remisije podrazumeva intenzivno lečenje leukemije u cilju uvođenja bolesti u stanje mirovanja. Lek deluje tako što normalizuje broj ćelija u krvi, čime se poboljšava zdravstveno stanje. Ovaj stadijum mirovanja bolesti se naziva remisija.

Održavanje remisije podrazumeva manje intenzivnu terapiju u cilju održavanja postignutog stanja što duže. Manje doze citarabina se koriste da bi se leukemija držala pod kontrolom i sprečilo ponovo rasplamsavanje bolesti.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Cytosar

Lek Cytosar ne smete primati ako ste:

- alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu citarabin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ako bolujete od leukopenije (smanjenje broja belih krvnih zrnaca), trombocitopenje (smanjenje broja krvnih pločica) i/ili eritrocitopenije (smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca), a čiji uzrok nije maligno oboljenje.
- ako dojite.

Upozorenja i mere opreza

Kao i kada su drugi lekovi protiv raka u pitanju, upotreba leka Cytosar može biti povezana sa neželjenim reakcijama koje mogu biti ozbiljne. Ove neželjene reakcije zahtevaju posebnu terapiju da bi se smanjio rizik od komplikacija.

Lećice Vas tim specijalista koji ima iskustva u korišćenju ovog tipa lekova i zbrinjavanju njihovih neželjenih reakcija, koje su obično prolaznog karaktera. Međutim, neophodno je da pročitate poglavlje 4 i sledite pažljivo uputstva ukoliko Vam se javi bilo koji od opisanih simptoma (tegoba).

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primenite lek Cytosar. Recite Vašem lekaru:

- ukoliko imate poremećaj funkcije jetre ili bubrega. To će pomoći Vašem lekaru kod odluke da li je lek Cytosar odgovarajući za Vas.
- ukoliko ste primili ili treba da primite bilo kakvu vakcinu, uključujući žive ili žive-atenuisane (oslabljene) vakcine.
- ukoliko treba da primite Cytosar u kombinaciji sa metotreksatom intratekalno (ubrizgavanjem direktno u tečnost oko kičmene moždine). Prijavljeni su slučajevi glavobolje, paralize, kome i simptoma sličnih moždanom udaru kod dece i mlađih odraslih osoba kada je Cytosar primenjen intravenski u kombinaciji sa metotraksatom primenjenim intratekalno.

Za intratekalnu primenu citarabina, ne sme se koristiti rastvarač koji sadrži benzilalkohol.

Citarabin je snažan supresor koštane srži; težina supresije zavisi od primenjene doze i režima primene.

Drugi lekovi i Cytosar

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili ukoliko primenjujete, donedavno ste primenjivali ili ćete možda primenjivati bilo koje druge lekove.

Recite Vašem lekaru ili farmaceutu ako uzimate:

- lek 5-fluocitozin (koristi se za lečenje gljivičnih infekcija)
- lek digoksin ili beta-acetildigoksin (koristi se za lečenje slabosti srca)
- lek gentamicin (antibiotik koji se koristi za lečenje bakterijskih infekcija)
- lek ciklofosamid, vinkristin i prednizon (koriste se za lečenje raka)
- lek metotreksat (koristi se za lečenje raka)
- bilo koji drugi lek, čak i onaj koji se izdaje bez lekarskog recepta.

Primena leka Cytosar sa hranom i pićima

Lek Cytosar se primenjuje intravenski tako da uzimanje hrane i pića nije u direktnoj vezi sa primenom leka.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Trudnoća

Izbegavajte trudnoću dok Vi ili Vaš partner primete terapiju lekom Cytosar. Ako ste seksualno aktivni, preporučuje se primena efikasne kontracepcije tokom lečenja lekom Cytosar, kao i mesec dana nakon završetka terapije kod žena, odnosno tri meseca kod muškaraca, kako biste sprečili trudnoću. Lek Cytosar može oštetiti plod, stoga je veoma važno da obavestite Vašeg lekara ukoliko mislite da ste trudni.

Dojenje

Ne sme se primenjivati lek Cytosar ukoliko dojite.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Ako se ne osećate dobro nakon terapije lekom Cytosar, nemojte upravljati vozilima ni rukovati mašinama.

Lek Cytosar sadrži benzilalkohol.

Iz tog razloga zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili alergijske reakcije kod dece do 3 godine starosti.

3. Kako se primenjuje lek Cytosar

Informacije za pacijenta

Cytosar nije aktivan ako se daje oralno. Lek Cytosar se može davati intravenskom infuzijom ili intravenskom injekcijom, a takođe i supkutano (ubrizgavanjem u potkožno tkivo) ili intratekalno (direktno u tečnost oko

kičmene moždine). Doza i način primene određuju se u zavisnosti od protokola koji se koristi, kao i površine Vašeg tela i sprovode se pod kontrolom ordinirajućeg lekara. Vaša telesna masa i visina se koriste za izračunavanje površine tela.

Tokom lečenja potrebna je redovna kontrola Vašeg zdravstvenog stanja, uključujući i pregled krvne slike i drugih laboratorijskih analiza iz krvi. Vaš lekar će odlučiti koliko često će se sprovoditi ove redovne kontrole, a one podrazumevaju:

- pregled krvne slike, posebno da li je broj ćelija krvi smanjen i da li je potrebno lečenje
- pregled jetre i bubrega (biohemijske analize iz krvi)
- pregled nivoa mokraćne kiseline u krvi, jer lek Cytosar može povećati vrednosti mokraćne kiseline u krvi. Potrebno je da dobijete odgovarajući lek ako su ove vrednosti previsoke.

Ako ste primali velike doze leka Cytosar:

Velike doze leka mogu da pogoršaju neželjene efekte kao što su upaljeno, bolno grlo ili da izazovu smanjenje broja belih krvnih zrnaca i trombocita (krvne pločice koje pomažu u zgrušavanju krvi). Ukoliko se to desi, možda ćete morati da primete antibiotike ili transfuziju. Ulceracije (afte) u ustima treba da se zaleče da bi se smanjila bolnost i neugodnost koje izazivaju.

Informacije za zdravstvene stručnjake

Za uputstvo za doziranje, kao i ostale informacije u vezi sa primenom ovog leka, molimo pogledajte deo "Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima" na kraju ovog uputstva.

Ako ste primili više leka Cytosar nego što treba

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom zdravstvenih stručnjaka, tako da nije verovatno da ćete primiti preveliku dozu. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu.

Ako ste zaboravili da primite lek Cytosar

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno primite lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu, ako mislite da su zaboravili da Vam daju dozu leka.

Ako naglo prestanete da primite lek Cytosar

O prekidu primene leka odlučuje Vaš lekar. Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka obratite se Vašem lekaru.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Recite **odmah** Vašem lekaru ili medicinskoj sestri ako imate neki od dole pomenutih simptoma, nakon što ste primili lek.

- Alergijsku reakciju koja se ispoljava kao iznenadni nedostatak daha, teškoće u disanju, oticanje očnih kapaka, lica i usana, osip ili svrab (naročito ako se pojavljuje po celom telu).
- Osećate se umorni ili imate gubitak volje.
- Imate simptome slične gripu npr. povišenu temperaturu, groznicu i nazeb.

- Pojavljaju Vam se veoma lako modrice ili krvarite više nego je to uobičajeno ako se povredite. Ovo su simptomi smanjenog broja krvnih ćelija.

Drugi neželjeni efekti koji mogu da se jave:

Ako neki od ovih simptoma postanu ozbiljni, prijavite ih **odmah** Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća, infekcija (koja može postati ozbiljna i dovesti do otkazivanja rada organa)
- nedovoljno stvaranje ili smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, belih krvnih zrnaca i krvnih pločica (trombocita)
- zapaljenje sluzokože usta, pojava afti u usnoj duplji, ranica u ustima ili u predelu anusa, zapaljenje u predelu anusa, mučnina i povraćanje, proliv, bol u stomaku
- izmenjena funkcija jetre
- gubitak kose je uobičajena pojava i može biti prilično obiman. Kosa normalno ponovo izraste kada se prekine terapija. Kožni osip
- citarabinski sindrom, ponekad 6 do 12 sati nakon primanja citarabina, koji uključuje pojavu sledećih neželjenih efekata: osećaj opšteg lošeg stanja sa visokom temperaturom, bol u kostima, mišićima, a ponekad i u grudima, pojavu plikova po koži i zapaljenje sluzokože oka. Citarabinski sindrom može da se leči
- osećaj vrućine i groznice
- izmenjen nalaz biopsije koštane srži, izmenjen nalaz krvnog razmaza

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- čirevi (ulceracije) na koži

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- infekcija, uključujući infekciju ili zapaljenje na mestu primene injekcije
- gubitak apetita
- glavobolja ili vrtoglavica, neurološka toksičnost (otežano kretanje, oslabljeni refleksi, poremećaj čula), neuritis (zapaljenje perifernih nerava)
- infekcija oka (konjunktivitis)
- zapaljenje srčane maramice (perikarditis)
- zapaljenje vena (izazvano stvaranjem krvnog ugruška)
- gubitak daha, zapaljenje grla, bol ili teškoće pri gutanju
- zapaljenje gušterače (bol u gornjem delu stomaka), često kombinovan sa mučninom ili povraćanjem, zapaljenjem ili čirevima (ulceracijama) jednjaka, koja izaziva gorušicu i može da dovede do mučnine
- žutica (vidi se po požutejoj koži i žutim beonjačama)
- crvenilo kože (slično opekotinama od sunca), bol i utrnulost zglobova, prstiju šake, stopala ili lica, oticanje trbušne duplje, nogu, članaka i stopala, osećaj peckanja ili žarenja, osetljivost i zatezanje kože, plikovi na dlanovima i rukama, koprivnjača, svrab ili pojačana pegavost
- otežano ili bolno mokrenje, pojava krvi u urinu i poremećaj funkcije bubrega
- bol u grudima

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena nakon primene velikih doza:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- paraliza prouzrokovana moždanim poremećajima, zamor, slabost, nesvestica, pospanost
- infekcija oka, nadražaj i bol u oku, zamućen vid, gubitak vida
- kratak i probadajući bol u grudima, nakupljanje tečnosti u plućima

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- ljuštenje kože
- infekcija i zapaljenje creva

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- gnojna masa unutar jetre
- promene ličnosti
- koma, napadi (konvulzije), osećaj probadanja i bockanja, teškoće pri hodu, teškoće u govoru, nevoljni pokreti mišića (motorne i senzorne neuropatije)
- ubrzan srčani ritam, smanjenje funkcije srca, nedostatak daha, vrtoglavica, oticanje nogu, članaka, stopala i vena u vratu (kardiomiopatija), koji mogu biti smrtonosni
- povraćanje krvi ili krv u stolici (oštećenje sluzokože creva praćeno odumiranjem tkiva, odnosno gastrointestinalna nekroza ili čir), bol ili osetljivost stomaka (zapaljenje trbušne maramice, odnosno peritonitis)
- oštećenje jetre, povećan nivo bilirubina u krvi

Prilikom intratekalne primene citarabina (ubrizgavanjem direktno u tečnost oko kičmene moždine) prijavljeni su slučajevi odumiranja nervnih vlakana (nekrotizirajuća leukoencefalopatija) i pojava oduzetosti donjeg dela tela.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Cytosar

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Cytosar posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah. Nemojte koristiti ovaj lek ako rastvor nije bistar.

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rekonstituisanog rastvora sa 0,9% rastvorom benzilalkohola u vodi za injekcije. Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi do 30 °C, odnosno 4 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija ne izvrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Nakon pripreme rastvora za infuziju, pripremljeni rastvor se mora odmah upotrebiti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Cytosar

Aktivna supstanca: citarabin.

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica sa praškom za rastvor za injekcije sadrži 100 mg citarabina.

Jedna ampula sadrži 5 mL rastvarača.

Jedna ampula sa 5 mL rastvarača sadrži 45 mg benzilalkohola.

Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Jedna bočica sa praškom za rastvor za injekcije sadrži 500 mg citarabina.

Jedna ampula sadrži 10 mL rastvarača.

Jedna ampula sa 10 mL rastvarača sadrži 90 mg benzilalkohola.

Pomoćne supstance:

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Prašak: hlorovodonična kiselina, koncentrovana; natrijum-hidroksid .

Rastvarač: benzilalkohol; voda za injekcije.

Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

Prašak: hlorovodonična kiselina, koncentrovana; natrijum-hidroksid .

Rastvarač: benzilalkohol; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Cytosar i sadržaj pakovanja

Prašak: beli do skoro beli kolač.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje:

prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 10 mL; zatvarač od brombutil gume; aluminijumska kapica i *flip-off* poklopac od polipropilena.

rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I, zapremine 5 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 100 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje:

prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 15 mL; zatvarač od brombutil gume; aluminijumska kapica i *flip-off* poklopac od polipropilena.

rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I, zapremine 10 mL

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 500 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 10 mL) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole: PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač: ACTAVIS ITALY S.P.A.
Viale Pasteur 10, Nerviano, Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-03459-17-001 od 09.07.2018.
Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-03460-17-001 od 09.07.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Lek Cytosar (citarabin) je indikovano primarno za indukciju i održavanje remisije kod akutne nelimfocitne leukemije kod odraslih i kod dece. Pokazano je i da je koristan za lečenje drugih tipova leukemije, kao što je akutna limfocitna leukemija i hronična mijelocitna leukemija (blastna faza). Lek može da se koristi sam ili u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima; najbolji rezultati se obično postižu primenom kombinovane terapije. Remisije indukovane citarabinom, a koje nisu praćene terapijom održavanja, bile su kratke.

Citarabin je korišćen eksperimentalno kod različitih neoplastičnih bolesti. Generalno, mali broj pacijenata sa solidnim tumorima je imao koristi od primene ovog leka.

Deca sa ne-Hočkinovim limfomom imala su koristi od kombinovanog medikamentoznog programa (LSA2L2) koji uključuje citarabin.

Citarabin primenjen samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima (metotreksat, hidrokortizon-natrijum-sukcinat) koristi se intratekalno za profilaksu ili lečenje meningealne leukemije.

Doziranje i način primene

Doziranje

Citarabin nije aktivan ako se daje oralno. Režim doziranja i način primene menjaju se u zavisnosti od terapijskog protokola koji se koristi. Citarabin se može davati intravenskom infuzijom ili intravenskom injekcijom, supkutano (s.c.) ili intratekalno. Kod nekih pacijenata, dolazilo je do tromboflebitisa na mestu primene intravenske infuzije ili injekcije, a u retkim slučajevima pacijenti su prijavljivali bol i zapaljenje na mestu primene supkutane injekcije. Međutim, u većini slučajeva, lek se dobro podnosi.

Pacijenti mogu da podnesu veće ukupne doze kada lek primaju putem brze intravenske injekcije u poređenju sa sporom infuzijom. Ova pojava je povezana sa brzom inaktivacijom leka i kratkotrajnim izlaganjem osetljivih normalnih i neoplastičnih ćelija značajnim koncentracijama leka posle brze injekcije. Izgleda da normalne i neoplastične ćelije reaguju slično na ove različite načine primene leka, pa je sa kliničkog stanovišta teško ustanoviti prednost neke od navedenih procedura.

Konvencionalne doze: U indukcionoj terapiji akutne nelimfocitne leukemije, uobičajena doza citarabina u kombinaciji sa drugim antikancerskim lekovima je 100 mg/m²/dan u kontinuiranoj i.v. infuziji (od prvog do sedmog dana) ili 100 mg/m² i.v. na svakih 12 sati (od prvog do sedmog dana).

Velike doze: 2-3 g/m² kao i.v. infuzija u toku 1-3 sata, na svakih 12 sati, u periodu od 2-6 dana, sa ili bez dodatnih hemioterapijskih agenasa. Ukoliko se primenjuje terapija velikim dozama, ne sme se koristiti rastvarač koji sadrži benzilalkohol (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Rok upotrebe*).

Supkutane doze: 20-100 mg/m², u zavisnosti od indikacije i protokola koji se koristi.

Potrebno je konsultovati relevantnu literaturu u pogledu važećih preporuka za primenu ove terapije kod leukemije i kod ne-Hoćkinovog limfoma kod dece.

Intratekalna upotreba kod meningealne leukemije

Za pripremu citarabina za intratekalnu primenu, ne sme se koristiti rastvarač koji sadrži benzilalkohol (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). U praksi se često za rekonstituciju koristi 0,9 % natrijum-hlorid rastvor za injekciju bez konzervansa, a primenjuje se neposredno posle pripreme.

Citarabin je korišćen intratekalno kod akutne leukemije u rasponu doza od 5 mg/m² do 75 mg/m² površine tela. Učestalost davanja kretala se od jednom dnevno tokom 4 dana do jednom svakog četvrtog dana. Najčešće korišćena doza bila je 30 mg/m² svakog četvrtog dana sve do normalizacije nalaza u cerebrospinalnoj tečnosti, posle čega je sledio još jedan dodatni tretman. Režim doziranja obično zavisi od vrste i težine manifestacija poremećaja centralnog nervnog sistema kao i odgovora na prethodnu terapiju.

Citarabin je korišćen intratekalno sa hidrokortizon-natrijum-sukcinatom i metotreksatom, kao profilaksa kod novodijagnostikovane akutne limfocitne leukemije kod dece, kao i za lečenje meningealne leukemije. Zabeleženo je da je profilaktička primena ove trojne terapije sprečila razvoj kasnijih bolesti CNS-a i dovela do ukupne stope izlečenja i preživljavanja slične onima kod pacijenata kod kojih su zračenje CNS-a i intratekalna primena metotreksata korišćeni kao profilaksa poremećaja CNS-a. Doza citarabina bila je 30 mg/m², hidrokortizon-natrijum-sukcinata 15 mg/m² i metotreksata 15 mg/m² (apsolutna maksimalna pojedinačna doza od 15 mg metotreksata). Lekari treba da budu svesni ovog režima i da imaju u vidu da doziranje metotreksata kod pedijatrijskih pacijenata treba da bude zasnovano na uzrastu, a ne na površini tela.

Profilaktička primena trojne terapije po uspešnom lečenju akutne meningealne epizode može biti korisna. Lekari treba da se dobro upoznaju sa važećom literaturom pre nego što se opredele za uvođenje ovakvog programa.

Kada se daje intratekalno citarabin može da dovede do sistemske toksičnosti, pa je stoga neophodno pažljivo praćenje hematopoetskog sistema. Može biti neophodna modifikacija antileukemijske terapije. Značajni toksični efekti su retki (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva leka*). Kada se citarabin primenjuje i intratekalno i intravenski u periodu od nekoliko dana, postoji povećan rizik od pojave toksičnosti kičmene moždine; međutim kada se radi o ozbiljnim životno ugrožavajućim bolestima, odluku o istovremenoj intratekalnoj i intravenskoj primeni citarabina donosi ordinirajući lekar.

Može se desiti da fokalne leukemične promene u CNS-u ne reaguju na intratekalnu primenu citarabina, i da je bolje primeniti radioterapiju.

Kompatibilnost

Citarabin je kompatibilan sa sledećim lekovima, u navedenim koncentracijama: u 5% vodenom rastvoru glukoze u trajanju od 8 sati: citarabin 0,8 mg/mL i natrijum-cefalotin 1,0 mg/mL; citarabin 0,4 mg/mL i prednizolon-natrijum-fosfat 0,2 mg/mL; citarabin 16 mikrograma/mL i vinkristin-sulfat 4 mikrograma/mL. Citarabin je takođe fizički kompatibilan sa metotreksatom.

Pedijatrijska populacija

Slično primeni kod odraslih.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Lek Cytosar je kontraindikovano kod pacijenata sa leukopenijom, trombocitopenijom i/ili eritrocitopenijom nemaligne etiologije.

Lek Cytosar se ne sme koristiti tokom dojenja.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Samo lekari koji imaju iskustva u hemioterapiji malignih oboljenja treba da propisuju citarabin.

Za indukcionu terapiju, pacijente treba lečiti u ustanovi koja ima laboratoriju i neophodne uslove koji su dovoljni za praćenje podnošljivosti leka i zaštitu i održavanje pacijenta koji je ugrožen usled toksičnosti leka. Glavni toksični efekat citarabina jeste supresija koštane srži sa leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom. Manje ozbiljna toksičnost uključuje mučninu, povraćanje, dijareju i abdominalni bol, ulceracije u ustima i poremećaj funkcije jetre.

Lekar mora da proceni moguće koristi za pacijenta u odnosu na poznata toksična dejstva kada donosi odluku da li da propiše citarabin. Pre donošenja odluke o započinjanju terapije, nadležni lekar treba da bude upoznat sa sledećim tekstom.

Hematološki efekti

Citarabin je snažan supresor koštane srži; težina supresije zavisi od primenjene doze i režima primene. Terapiju treba započeti sa oprezom kod pacijenata kod kojih je supresija koštane srži već izazvana drugim lekovima. Pacijenti koji primaju ovaj lek moraju biti pod pažljivim medicinskim nadzorom i, tokom indukciono terapije, treba da im se svakodnevno kontrolišu broj leukocita i trombocita. Ispitivanja koštane srži treba raditi često nakon eliminacije blasta iz periferne krvi.

Treba razmotriti ukidanje ili modifikaciju terapije kada se usled depresije koštane srži uzrokovane lekom, broj trombocita smanji na ispod 50000 ili broj polimorfonuklearnih granulocita na ispod 1000/mm³. Broj formiranih elemenata u perifernoj krvi može nastaviti da pada nakon obustavljanja terapije lekom i dostiže najniže vrednosti 12 do 24 dana nakon prestanka primene leka. Ako je indikovano, terapiju treba ponovo započeti kada se pojave sigurni znaci oporavka koštane srži. Potrebno je obezbediti uslove za zbrinjavanje pacijenata sa komplikacijama supresije koštane srži, koje nekada mogu biti fatalne (infekcije koje su posledica granulocitopenije i oslabljenog imunološkog statusa pacijenta, kao i hemoragije usled trombocitopenije).

Zabeležena je pojava anafilaktičke reakcije tokom primene citarabina, koja je dovela do akutnog zastoja rada srca i pluća i iziskivala mere reanimacije. Ovo se dogodilo neposredno po intravenskom davanju citarabina.

Režimi sa velikim dozama

Posle primene velikih doza citarabina (2-3 g/m²) zabeležene su teške, i u nekim slučajevima fatalne CNS, gastrointestinalne i plućne toksičnosti (različite od onih koje se viđaju kada se koriste konvencionalni

terapijski protokoli sa citarabinom). U ove reakcije spadaju reverzibilna oštećenja rožnjače i hemoragijski konjunktivitis, koji se mogu sprečiti ili smanjiti profilaktičkom primenom lokalnih kortikosteroida u obliku kapi za oči; cerebralna i cerebelarna disfunkcija obično reverzibilna koja uključuje promene ličnosti, pospanost, konvulzije i komu; teške gastrointestinalne ulceracije, uključujući *pneumatois cystoides intestinalis* koja dovodi do peritonitisa, sepse i apscesa jetre; plućni edem, oštećenje jetre sa izraženom hiperbilirubinemijom, nekroza creva i nekrotizujućii kolitis.

Teška i nekad fatalna plućna toksičnost, sindrom respiratorne slabosti odraslih (engl. *adult respiratory distress syndrome*) i edem pluća su se pojavili kod pacijenata koji su bili na režimu sa velikim dozama citarabina. Zabeležen je slučaj sindroma iznenadne respiratorne slabosti, koji je brzo progredirao do edema pluća i radiografski izražene kardiomegalije, nakon eksperimentalne terapije velikim dozama citarabina kod recidivirajuće leukemije.

Zabeleženi su slučajevi kardiomiopatije sa posledičnom smrću posle primene eksperimentalnih velikih doza citarabina i ciklofosfamida tokom pripreme za transplantaciju koštane srži. Navedene posledice mogu biti u vezi sa terapijskim režimom.

Periferne motorne i senzorne neuropatije su se javile kod pacijenata sa akutnom nelimfocitnom leukemijom nakon konsolidacije sa velikim dozama citarabina, daunorubicina i asparaginaze. Pacijente koji se leče velikim dozama citarabina treba pratiti zbog moguće pojave neuropatija; promena doznog režima može biti potrebna da bi se izbegli ireverzibilni neurološki poremećaji.

Retko je zabeležen težak osip po koži, koji dovodi do deskvamacije. Potpuna alopecija je češća posle terapije velikim dozama nego sa standardnim terapijskim protokolima u kojima se daje citarabin.

Brza intravenska primena velikih doza citarabina često dovodi do mučnine, kao i do povraćanja u periodu od nekoliko sati nakon primene injekcije. Ovi problemi se mogu ublažiti kada se lek daje u obliku infuzije.

Konvencionalni dozni režimi

Zabeleženi su slučajevi peritonitisa i *guaiac* pozitivnog kolitisa sa istovremenom neutropenijom i trombocitopenijom kod pacijenata koji su primali konvencionalne doze citarabina u kombinaciji sa drugim lekovima. Pacijenti su reagovali na neoperativno medicinsko lečenje. Zabeleženi su slučajevi odložene progresivne ascendentne paralize koja je progredirala do smrti dece sa akutnom mijelogenom leukemijom, nakon intratekalne i intravenske primene citarabina u konvencionalnim dozama u kombinaciji sa drugim lekovima.

Funkcija jetre i/ili bubrega

Izgleda da jetra čoveka detoksikuje značajne količine primenjene doze citarabina. Zbog toga, kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre postoji veća verovatnoća za razvoj CNS toksičnosti posle primene velikih doza citarabina. Ovaj lek treba oprezno koristiti uz primenu redukovanih doza kod pacijenata čija je funkcija jetre ili bubrega oslabljena.

Kod pacijenata koji primaju citarabin treba periodično kontrolisati funkcije koštane srži, jetre i bubrega.

Neurološki efekti

Tokom intravenske primene citarabina u kombinaciji sa metotreksatom datim intratekalno, zabeleženi su slučajevi teških neuroloških neželjenih reakcija u rasponu od glavobolje do paralize, kome i epizoda sličnih šoku, uglavnom kod mladih pacijenata i adolsecenata.

Sindrom lize tumora (engl. Tumor Lysis Syndrome)

Kao i drugi citotoksični lekovi, i citarabin može da izazove hiperurikemiju usled brze razgradnje neoplastičnih ćelija. Potrebno je pratiti nivo mokraćne kiseline u krvi i preduzeti sve suportivne i farmakološke mere kako bi se uočeni problem rešio.

Pankreatitis

Prijavljeni su i slučajevi nastanka akutnog pankreatitisa kod pacijenata koji su primali citarabin istovremeno sa drugim lekovima.

Imunosupresivni efekti/Povećana osetljivost na infekcije

Primena živih ili živih atenuisanih vakcina, kod pacijenata koji su imunokompromitovani primenom hemioterapijskih lekova uključujući i citarabin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili fatalnih infekcija. Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju citarabin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

Sindrom teškog disanja

Konzervans benzilalkohol se dovodi u vezu sa pojavom ozbiljnih neželjenih događaja, uključujući tzv. "sindrom teškog disanja" (engl. *gaspings syndrome*), i smrt kod pedijatrijskih pacijenata. Iako uobičajene terapijske doze leka sadrže količinu benzilalkohola koja je značajno manja od one koja se dovodi u vezu sa pojavom sindroma teškog disanja, minimalna količina benzilalkohola koja dovodi do toksičnosti nije poznata. Rizik od razvoja toksičnosti benzilalkohola zavisi od primenjene količine kao i od kapaciteta jetre i bubrega za detoksikaciju hemijskih supstanci. Prevrmeno rođena deca i deca sa malom telesnom masom na rođenju mogu biti podložnija razvoju toksičnosti (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*). Ako se koristi terapija velikim dozama ili se citarabin primenjuje intratekalno, ne sme se koristiti rastvarač koji sadrži benzilalkohol. Za rekonstituciju se može koristiti 0,9% rastvor natrijum-hlorida bez konzervansa (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Benzilalkohol

Lek Cytosar sadrži benzilalkohol. Iz tog razloga zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Digoksin: Kod pacijenata koji su primali beta-acetildigoksin i bili na hemioterapijskom protokolu (ciklofosamid, vinkristin i prednizon) uz citarabin ili prokarbazin ili bez njih, dolazilo je do reverzibilnog smanjenja koncentracija digoksina u plazmi u stanju ravnoteže i do smanjenja bubrežne ekskrecije glikozida. Nije primećeno da dolazi do promene koncentracije digitoksina u stanju ravnoteže. Stoga može biti indikovano praćenje nivoa digoksina u plazmi kod pacijenata koji primaju slične kombinacije hemioterapijskih agenasa. Kao alternativa, kod ovih pacijenata se može razmotriti primena digitoksina.

Gentamicin: U *in vitro* uslovima pokazano je da citarabin smanjuje osetljivost sojeva *K. pneumoniae* prema dejstvu gentamicina. Ispitivanje ukazuje da kod pacijenata na terapiji citarabinom koji se leče i gentamicinom zbog infekcije *K. pneumoniae* odsustvo brzog terapijskog odgovora može da ukaže na potrebu za ponovnom procenom antibakterijske terapije.

Fluorocitozin: Klinički dokazi su pokazali da citarabin može da inhibira efikasnost terapije 5-fluorocitozinom. Ovo može biti posledica kompetitivne inhibicije njegovog preuzimanja.

Metotreksat: Intravenska primena citarabina istovremeno sa intratekalnom primenom metotreksata može povećati rizik od pojave teških neuroloških neželjenih reakcija kao što su glavobolja, paraliza, koma i epizode slične šoku (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivne mere kontracepcije tokom i mesec dana nakon završetka terapije citarabinom.

Imajući u vidu raspoložive podatke, citarabin se ne sme davati pacijentkinjama u trudnoći, osim ako je kliničko stanje pacijentkinje životno ugrožavajuće. Ispitivanja reproduktivne funkcije kod različitih

životinjskih vrsta pokazala su embriotoksične i teratogene efekte citarabina, koji se naročito ispoljavaju na mozgu i skeletu.

Zabeleženi su slučajevi kongenitalnih malformacija ekstremiteta i spoljašnjeg uha nakon izlaganja leku tokom prvog trimestra trudnoće. Ukoliko dođe do izlaganja leku tokom prvog trimestra, preporučuju se ciljane ultrazvučne kontrole.

Prijavljeni su slučajevi prevremenog rođenja ili odloženog intrauterinog rasta.

Prijavljeni su slučajevi pojave žutice, poremećaja koštane srži i prolazne hipereozinofilije na rođenju, stoga treba sprovesti biološko praćenje novorođenčadi tokom prvih nedelja života.

Benzilalkohol koji se nalazi u rastvaraču može prolaziti placentu.

Dojenje

Nije zabeleženo da se citarabin izlučuje u majčino mleko. Zbog potencijalno ozbiljnih neželjenih dejstava koje citarabin može ispoljiti na odojče, primena citarabina tokom dojenja mora biti kontraindikovana.

Plodnost

Citarabin je mutagen i može da dovede do oštećenja hromozoma u spermatozoidima.

Muškarcima se mora naglasiti da zatraže savet u vezi sa čuvanjem sperme pre otpočinjanja terapije zbog mogućeg oštećenja plodnosti prouzrokovanog citarabinom.

Muškarci koji primaju citarabin ili njihove partnerke treba da koriste mere kontracepcije kako bi se onemogućilo začeće tokom i tri meseca nakon završetka terapije.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj citarabina na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama nije sistematski procenjivan.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila (videti takođe odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Usled supresivnog dejstva citarabina na koštanu srž, može se očekivati pojava anemije, leukopenije, trombocitopenije, megaloblastoze i smanjenog broja retikulocita nakon njegove primene. Težina ovih reakcija zavisi od doze i režima davanja. Mogu se očekivati morfološke promene u ćelijama koštane srži i razmazima periferne krvi.

Nakon petodnevne konstantne infuzije ili akutnih injekcija od 50 mg/m² do 600 mg/m², depresija belih krvnih zrnaca se odigrava u dve faze. Nezavisno od početnog broja, doze ili doznog režima, javlja se početni pad koji počinje u prva 24 sata sa najmanjim brojem od 7. do 9. dana. Ovo je praćeno kratkim porastom sa maksimalnim vrednostima oko dvanaestog dana. Drugi i veći pad dostiže svoj maksimum od 15. do 24. dana. Nakon toga se javlja brzi porast iznad polaznih vrednosti tokom narednih 10 dana. Depresija trombocita se primećuje nakon 5 dana, a maksimalna depresija se javlja između 12. i 15. dana. Nakon toga se u narednih 10 dana javlja brzi porast iznad polaznih vrednosti.

Infekcije i infestacije

Virusne, bakterijske, gljivične, parazitske ili saprofitne infekcije, na bilo kom mestu u organizmu mogu biti povezane sa upotrebom citarabina samog ili u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim sredstvima nakon imunosupresivnih doza koje utiču na ćelijski ili humoralni imunitet. Ove infekcije mogu biti blage, ali mogu biti i teške i ponekad fatalne.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Citarabinski sindrom

Citarabinski sindrom je opisao *Castleberry*. Karakterišu ga groznica, mialgija, bol u kostima, povremeno bol u grudima, makulopapularni osip, konjunktivitis i slabost. Obično se javlja 6-12 sati nakon primene leka. Pokazano je da su kortikosteroidi od koristi u terapiji i prevenciji ovog sindroma. Ako se simptomi ovog sindroma smatraju izlečivim, treba razmotriti terapiju kortikosteroidima, kao i nastavak terapije citarabinom.

Neželjene reakcije su prikazane prema MedDRA klasifikaciji po sistemima organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela neželjene reakcije (konvencionalna i terapija velikim dozama)

Infekcije i infestacije	
Veoma česta	sepsa, pneumonija, infekcija ^a
Nepoznata učestalost	celulitis na mestu injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma česta	insuficijencija koštane srži, trombocitopenija, anemija, megaloblastna anemija, leukopenija, smanjenje broja retikulocita
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznata učestalost	anafilaksa, alergijski edem
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznata učestalost	smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	
Nepoznata učestalost	neurološka toksičnost, neuritis, vrtoglavica, glavobolja
Poremećaji oka	
Nepoznata učestalost	konjunktivitis ^b
Kardiološki poremećaji	
Nepoznata učestalost	perikarditis
Vaskularni poremećaji	
Nepoznata učestalost	tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Nepoznata učestalost	dispnea, orofaringealni bol
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česta	stomatitis, ulceracije u ustima, analne ulceracije, analna inflamacija, dijareja, povraćanje, mučnina, abdominalni bol
Nepoznata učestalost	pankreatitis, ezofagealne ulceracije, ezofagitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma česta	izmenjena funkcije jetre
Nepoznata učestalost	žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	

Veoma česta	alopecija, osip
Česta	ulceracije na koži
Nepoznata učestalost	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, urtikarija, svrab, pojava pega
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma česta	citarabinski sindrom
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznata učestalost	poremećaj funkcije bubrega, retencija urina
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma česta	pireksija
Nepoznata učestalost	bol u grudima, reakcija na mestu injekcije ^c
Ispitivanja	
Veoma česta	izmenjen nalaz biopsije koštane srži, izmenjen nalaz krvnog razmaza
^a može biti blaga, ali takođe može biti teška i ponekad fatalna	
^b može se javiti sa osipom i može biti hemoragijski pri velikim dozama	
^c bol i zapaljenje na mestu supkutane injekcije	

Neželjene reakcije prijavljene nakon primene velikih doza (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) prikazane su u sledećoj tabeli:

Tabela neželjene reakcije (terapija velikim dozama)

Infekcije i infestacije	
Nepoznata učestalost	apscesi jetre
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznata učestalost	izmenjena ličnost ^a
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česta	cerebralni poremećaj, cerebelarni poremećaj, pospanost
Nepoznata učestalost	koma, konvulzije, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija
Poremećaji oka	
Veoma česta	poremećaji kornee
Kardiološki poremećaji	
Nepoznata učestalost	kardiomiopatija ^b
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma česta	akutni respiratorni distress sindrom, plućni edem
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	nekrotizujuć kolitis
Nepoznata učestalost	gastrointestinalna nekroza, gastrointestinalne ulceracije, pneumatozis intestinalis, peritonitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznata učestalost	oštećenje jetre, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	

Česta	eksfolijacija kože
^a izmenjena ličnost je povezana sa cerebralnom i cerebelarnom disfunkcijom	
^b sa posledičnom smrću	

Ostale neželjene reakcije

Difuzni intersticijalni pneumonitis bez jasnog uzroka koji može biti povezan sa citarabinom je primećen kod pacijenata lečenih eksperimentalnim srednjim dozama citarabina (1 g/m²) sa ili bez drugih hemioterapijskih lekova (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Sindrom iznenadne respiratorne slabosti, koji brzo napreduje do plućnog edema i radiografski izražena kardiomegalija su prijavljeni nakon eksperimentalne terapije velikim dozama citarabina korišćenim u terapiji recidivirajuće leukemije; prijavljen je fatalni ishod.

Intratekalna primena

Najčešće prijavljene reakcije nakon intratekalne primene su mučnina, povraćanje i groznica; ove reakcije su blage i samoograničavajuće. Prijavljena je paraplegija. Prijavljena je nekrotizujuća leukoencefalopatija sa ili bez konvulzija; u nekim slučajevima pacijenti su takođe lečeni intratekalno primenjenim metotreksatom i/ili hidrokortizonom, kao i zračenjem centralnog nervnog sistema. Prijavljena je izolovana neurotoksičnost. Slepilo se javilo kod dva pacijenta u remisiji čija se terapija sastojala od kombinacije sistemske hemioterapije, profilaktičkog zračenja centralnog nervnog sistema i intratekalno primenjenog citarabina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nema antidota koji bi se koristio kod predoziranja citarabinom. Doza od 4,5 g/m² primenjena u intravenskoj infuziji duže od 1 sat, a ponavljena svakih 12 sati nakon 12 doza dovodi do neprihvatljivog povećanja ireverzibilne CNS toksičnosti i smrti.

Lista pomoćnih supstanci

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Prašak za rastvor za injekciju:
hlorovodonična kiselina, koncentrovana;
natrijum-hidroksid.

Rastvarač:
benzilalkohol;
voda za injekcije

Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Prašak za rastvor za injekciju:
hlorovodonična kiselina, koncentrovana;
natrijum-hidroksid.

Rastvarač:
benzilalkohol;
voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Citarabin se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim koji su navedeni u odeljku *Doziranje i način primene*. Kompatibilnost mora biti osigurana pre mešanja sa bilo kojim drugim lekom.

Poznato je da je citarabin fizički inkompatibilan sa heparinom, insulinom, 5-fluorouracilom, penicilinom kao što je oksacilin i pen-G, i metilprednizolon natrijum sukcinatom.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: pet (5) godina.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah. Ne upotrebljavati lek ako rastvor nije bistar.

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rekonstituisanog rastvora sa 0,9% rastvorom benzilalkohola u vodi za injekcije. Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi do 30 °C, odnosno 4 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija ne izvrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Nakon pripreme rastvora za infuziju, pripremljeni rastvor se mora odmah upotrebiti.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Cytosar, 100 mg/5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje:

prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 10 mL; zatvarač od brombutil gume; aluminijumska kapica i *flip-off* poklopac od polipropilena.

rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I, zapremine 5 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 100 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

Cytosar, 500 mg/10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje:

prašak: bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 15 mL; zatvarač od brombutil gume; aluminijumska kapica i *flip-off* poklopac od polipropilena.

rastvarač: ampula od bezbojnog stakla tip I, zapremine 10 mL.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 500 mg), jednu ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 10 mL) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Cytosar, 100 mg/5 mL: 100 mg praška rekonstituisati sa 5 mL priloženog rastvarača, tako da se dobije rastvor u kome je koncentracija citarabina 20 mg/mL. Rastvarač u ampuli, koji je priložen u pakovanju, ne sme se koristiti za pripremu rastvora za intratekalnu primenu jer sadrži benzilalkohol (konzervans).

Cytosar, 500 mg/10 mL: 500 mg praška rekonstituisati sa 10 mL priloženog rastvarača, tako da se dobije rastvor u kome je koncentracija citarabina 50 mg/mL. Rastvarač u ampuli, koji je priložen u pakovanju, ne sme se koristiti za pripremu rastvora za intratekalnu primenu jer sadrži benzilalkohol (konzervans).

Lek Cytosar se najčešće koristi u infuziji sa vodom za injekcije, 0,9% rastvorom natrijum-hlorida ili 5% rastvorom glukoze. Rastvori za infuziju moraju da se primene odmah.

- Osoblje treba da bude osposobljeno za dobru tehniku rekonstitucije i rukovanja.
- Trudnicama ne treba dozvoliti da rade sa citarabinom.
- Pripremu treba obaviti u za to predviđenom prostoru, sa laminarnim protokom vazduha. Radna površina treba da bude pokrivena upijajućom hartijom postavljenom plastikom, za jednokratnu upotrebu.
- Treba voditi računa da se spreči udisanje čestica i izlaganje kože citarabinu.
- Treba nositi odgovarajuću zaštitnu opremu, kao što su PVC rukavice, zaštitne naočare, mantili i maske za jednokratnu upotrebu.
- Preporučuje se da se koriste odgovarajući kompleti ("luer lock" setovi) kako bi se izbeglo curenje rastvora.
- U slučaju kontakta sa očima, oprati oči vodom ili fiziološkim rastvorom. Ako koža dođe u kontakt sa ovim lekom, temeljno oprati vodom, i u oba slučaja potražiti savet lekara. Ako se lek proguta ili udahne, odmah tražite neodložnu medicinsku pomoć.
- Sav korišćeni materijal, špriceve, igle, bočice i druge predmete koji su došli u dodir sa citotoksičnim lekovima treba spaljivati. Isto postupati sa izlučevinama. Kontaminirane površine treba oprati obilnom količinom vode.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.