

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: citarabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 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.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna ampula sa 10 mL rastvarača sadrži 90 mg benzilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: beli do skoro beli kolač.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. 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 $100 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ u kontinuiranoj i.v. infuziji (od prvog do sedmog dana) ili 100 mg/m^2 i.v. na svakih 12 sati (od prvog do sedmog dana).

Velike doze: $2-3 \text{ g/m}^2$ 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 4.4 i 6.3).

Supkutane doze: $20-100 \text{ mg/m}^2$, 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 4.4). 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/m^2 do 75 mg/m^2 površine tela. Učestalost davanja kretala se od jednom dnevno tokom 4 dana do jednom svakog četvrtog dana. Najčešće korišćena doza bila je 30 mg/m^2 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/m^2 , hidrokortizon-natrijum-sukcinata 15 mg/m^2 i metotreksata 15 mg/m^2 (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 4.4 i 4.8). 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.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

Lek Cytosar se ne sme koristiti tokom dojenja.

4.4. 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 *pneumosis cystoides intestinalis* koja dovodi do peritonitisa, sepse i apscesa jetre; plućni edem, oštećenje jetre sa izraženom hiperbilirubinemijom, nekroza creva i nekrotizujući 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 mlađih 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. *gasping 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 4.6). 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 4.2).

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.

4.5. 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 ukáže 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 4.4).

4.6. 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.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila (videti takođe odeljak 4.4)

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 immunosupresivnim sredstvima nakon immunosupresivnih 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 4.4) 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 distres sindrom, plućni edem
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	nekrotizujući kolitis
Nepoznata učestalost	gastrointestinalna nekroza, gastrointestinalne ulceracije, pneumatosi 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/m^2) 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.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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

4.9. Predoziranje

Nema antidota koji bi se koristio kod predoziranja citarabinom. Doza od $4,5 \text{ g/m}^2$ primenjena u intravenskoj infuziji duže od 1 sat, a ponavljana svakih 12 sati nakon 12 doza dovodi do neprihvatljivog povećanja ireverzibilne CNS toksičnosti i smrti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici i imunomodulatori/analizi pirimidina

ATC šifra: L01BC01

Mehanizam dejstva

Citarabin, analog pirimidinskog nukleozida, je lek iz grupe antineoplastika i imunomodulatora koji inhibira sintezu dezoksiribonukleinske kiseline. Takođe ima antivirusne i imunosupresivne osobine. Detaljna ispitivanja mehanizma citotoksičnosti *in vitro* ukazuju da je primarno delovanje citarabina inhibicija sinteze dezoksicitidina, iako inhibicija citidilskih kinaza i ugrađivanje supstance u nukleinske kiseline takođe može igrati ulogu u njegovom citostatskom i citocidnom dejstvu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Citarabin deaminacijom prelazi u arabinofuranozil-uracil u jetri i bubrezima. Nakon intravenskog davanja ljudima, samo 5,8% date doze se izlučuje u urinu nepromenjeno u roku od 12-24 sata; 90% doze se izlučuje kao deaminisan proizvod. Izgleda da se citarabin metaboliše brzo, primarno od strane jetre i možda bubrega. Nakon pojedinačnih velikih intravenskih doza, količina leka u krvi pada ispod merljivih nivoa u roku od 15 minuta kod većine pacijenata. Kod nekih pacijenata se nivo leka u krvi ne može detektovati već 5 minuta nakon injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Glavni oblik toksičnosti citarabina koji ograničava povećanje doze, a koji je uočen kod svih ispitivanih vrsta, je mijelosupresija, koja se manifestuje megaloblastozom, retikulocitopenijom, leukopenijom i trombocitopenijom. Toksičnost se može ispoljiti i na jetri, bubrezima i mozgu. Obimno oštećenje hromozoma, uključujući hromatoidne prekide, nastaje pod dejstvom citarabina. Primećena je maligna transformacija u kulturi ćelija glodara. Citarabin je embriotoksičan i teratogen, a takođe izaziva perinatalnu i postnatalnu toksičnost kod različitih vrsta. Iako nisu sprovedene zvanične studije uticaja na fertilitet, uočene su abnormalnosti glave spermatozoida kod miševa nakon primene citarabina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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

6.2. Inkompatibilnost

Citarabin se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim koji su navedeni u odeljku 4.2. 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.

6.3. 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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove 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.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.07.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul 2018.