

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CYTOSAR, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 500 mg cytarabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera 2,65 mg sodu.

Cytosar 100 mg/ 5 ml (20 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 13,25 mg sodu w każdej 5 ml fiole.

Cytosar 500 mg/ 25 ml (20 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 66,25 mg sodu w każdej 25 ml fiole.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór wodny, wolny od widocznych cząsteczek.

pH 7,4.

Osmolalność od 250 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cytosar jest wskazany przede wszystkim do indukcji i podtrzymania remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również jego skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt leczniczy można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej. Remisje wywołane przez produkt leczniczy Cytosar, o ile nie następowało po nich leczenie podtrzymujące, były krótkotrwałe.

Cytosar stosowano doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych. Cytosar rzadko był skuteczny u pacjentów z guzami litymi.

Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarniczym, leczonych produktem leczniczym Cytosar w terapii skojarzonej.

Wykazano, że produkt leczniczy Cytosar w dużych dawkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii, jest skuteczny w leczeniu źle rokującej białaczki, białaczki opornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki.

Cytosar w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksatem, solą sodową bursztynianu hydrokortyzonu) jest stosowany dokanałowo w zapobieganiu i leczeniu białaczki z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cytosar może być stosowany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie chemioterapii nowotworów.

Cytosar jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym lub we wstrzyknięciu dożylnym, podskórnie lub dokanałowo.

W przypadku podawania dokanałowego do rozcieńczania produktu leczniczego należy stosować niezawierający konserwantów 0,9% roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań.

W przypadku podawania dożylnego do rozcieńczania produktu leczniczego należy stosować niezawierający konserwantów 0,9% roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań, lub wodę do wstrzykiwań.

W przygotowanym do podania produkcie leczniczym, w obliczeniu zawartości sodu należy brać pod uwagę także zawartość sodu pochodzącą z rozcieńczalnika tj. roztworu sodu chlorku.

W przypadku szybkiego wstrzyknięcia dożylnego większe dawki produktu leczniczego są lepiej tolerowane przez pacjentów, niż po podaniu w postaci powolnego wlewu dożylnego. Wiąże się to z szybką inaktywacją produktu leczniczego oraz krótką ekspozycją prawidłowych i nowotworowych komórek wrażliwych na duże stężenie produktu leczniczego po szybkim podaniu. Prawidłowe i nowotworowe komórki odpowiadają podobnie bez względu na sposób podania – nie wykazano wyraźnych różnic o znaczeniu klinicznym dla któregośkolwiek ze sposobów podania produktu leczniczego.

Dawkowanie

Podanie dożylnie

Standardowe dawki

Na początku leczenia (indukcja remisji) ostrej białaczki nieлимfocytarnej dawka cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1. do 7.) lub 100 mg/m² pc. dożylnie co 12 godzin (dni od 1. do 7.).

Duże dawki

Od 2 g/m² pc. do 3 g/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym od 1 do 3 godzin, stosowanym co 12 godzin przez 2-6 dni wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii. W przypadku terapii dużymi dawkami, nie należy stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy; należy stosować wyłącznie rozcieńczalniki niezawierające konserwantów.

Podanie podskórne

Zazwyczaj podaje się 20-100 mg/m² pc. w zależności od wskazania i zastosowanego schematu leczenia.

Cytosar należy dawkować w ostrej białaczce limfatycznej oraz chłoniaku nieziarniczym u dzieci zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Podanie dokanałowe w białaczce z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych

Przygotowując produkt leczniczy Cytosar do podania dokanałowego nie należy stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy; należy stosować niezawierający konserwantów 0,9% roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań. Produkt należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Cytosar podawano dokanałowo w ostrej białaczce w dawkach od 5 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. Częstość podawania wynosiła od jednej dawki dziennie przez 4 dni do jednej dawki co 4 dni. Najczęściej stosowaną dawką było 30 mg/m² pc. co 4 dni do uzyskania normalizacji wyników badań płynu mózgowo-rdzeniowego, po czym następował jeden dodatkowy kurs leczenia. Schemat dawkowania na ogół zależy od rodzaju i stopnia ciężkości objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Cytosar podawano dokanałowo z solą sodową bursztynianu hydrokortyzonu i metotreksatem, zarówno w profilaktyce nowo rozpoznanej ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, jak też w leczeniu białaczki z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Profilaktyczne leczenie wymienionymi trzema produktami leczniczymi zapobiegło zajęciu przez chorobę OUN i zapewniło podobną częstość ogólnych wyleczeń i poziom przeżywalności, jak w przypadku pacjentów, u których w ramach początkowej profilaktyki zastosowano napromieniowywanie OUN i dokanałowo metotreksat. Dawka cytarabiny wynosiła 30 mg/m² pc., soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu 15 mg/m² pc. i metotreksatu 15 mg/m² pc. (całkowita, maksymalna pojedyncza dawka wynosi 15 mg/m² pc. metotreksatu). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien zapoznać się z tym schematem, jednakże u dzieci i młodzieży należy zastosować dawkowanie metotreksatu w zależności od wieku, a nie powierzchni ciała.

Profilaktyczne leczenie trzema produktami leczniczymi można zastosować po skutecznym leczeniu początkowym białaczki z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. Przed rozpoczęciem terapii w tym schemacie lekarz powinien zapoznać się z aktualnymi wytycznymi.

Cytarabina podawana dokanałowo może powodować objawy toksyczności ogólnej, przy czym konieczne jest staranne monitorowanie układu krwiotwórczego. Może być konieczna modyfikacja leczenia przeciwbiałaczkowego. Ciężkie działania toksyczne występują rzadko (patrz punkty 4.4 i 4.8). Gdy cytarabina jest podawana zarówno dokanałowo, jak i dożylnie w odstępie kilku dni, istnieje zwiększone ryzyko jej toksycznego wpływu na szpik kostny; jednak w przypadkach ciężkiej, zagrażającej życiu choroby jednoczesne stosowanie cytarabiny dożylnie i dokanałowo, pozostawia się do uznania lekarza prowadzącego.

W przypadku ognisk nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym, dokanałowe podanie produktu leczniczego może okazać się nieskuteczne. Korzystniejsze jest wówczas zastosowanie radioterapii.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie produktu leczniczego Cytosar jest podobne do zalecanego u dorosłych. Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży należy sprawdzić w najnowszych standardach postępowania.

Przygotowując produkt leczniczy Cytosar do podania u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat, nie wolno stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy, należy stosować pozbawione konserwantów rozcieńczalniki. Produkt leczniczy należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Sposób podawania

Droga podania: dożylna, podskórna lub dokanałowa.

Cytosar jest nieaktywny po podaniu doustnym. Sposób jego podawania zależy od zastosowanego schematu leczenia.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Zgodność farmaceutyczna

Cytarabina pozostaje w zgodności farmaceutycznej z następującymi produktami w określonych stężeniach w 5% roztworze wodnym glukozy przez 8 godzin: cytarabina 0,8 mg/ml i cefalotyna (sodowa) 1,0 mg/ml; cytarabina 0,4 mg/ml i prednizolon (fosforan sodowy) 0,2 mg/ml; cytarabina 16 µg/ml i winkrystyna (siarczan) 4 µg/ml. Cytarabina jest również fizycznie zgodna z metotreksatem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie wolno stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy do rozcieńczania produktu leczniczego w następujących przypadkach: terapia dużymi dawkami podawanymi dożylnie, podanie dokanałowe lub podanie u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie indukcyjne pacjentów należy prowadzić w ośrodku wyposażonym w laboratorium i odpowiednią aparaturę podtrzymującą czynności życiowe w celu umożliwienia monitorowania reakcji na leczenie i podtrzymania parametrów życiowych w razie ich pogorszenia wskutek toksycznego oddziaływania produktu. Głównym działaniem toksycznym produktu leczniczego Cytosar jest zahamowanie czynności szpiku, leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Mniej ciężkie działania toksyczne to: nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha, owrzodzenia jamy ustnej i zaburzenia czynności wątroby.

Planując zastosowanie produktu leczniczego Cytosar lekarz musi rozważyć stosunek korzyści dla pacjenta do ryzyka wystąpienia znanych działań toksycznych produktu. Przed podjęciem decyzji i rozpoczęciem leczenia lekarz powinien zapoznać się z następującymi informacjami.

Działanie hematologiczne

Cytosar silnie hamuje czynność szpiku kostnego, stopień nasilenia zależy od dawki i schematu podawania produktu. Leczenie należy zaczynać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wcześniejszą polekową supresją szpiku. Pacjenci, którym podaje się ten produkt muszą pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, przy czym w trakcie leczenia indukcyjnego należy u nich codziennie oznaczać liczbę leukocytów i płytek krwi. Należy często przeprowadzać badania szpiku kostnego, jeśli z obrazu krwi obwodowej znikną komórki blastyczne. Należy rozważyć przerwanie lub dostosowanie leczenia, gdy w wyniku polekowego zahamowania czynności szpiku liczba płytek zmniejszy się do wartości poniżej 50 000 lub liczba granulocytów zmniejszy się poniżej 1000/mm³. Liczba morfotycznych elementów krwi obwodowej może się nadal zmniejszać po przerwaniu leczenia, osiągając najmniejszą wartość po 12–24 dniach od zakończenia podawania produktu leczniczego. Jeżeli są wskazania, należy ponownie wdrożyć leczenie po wystąpieniu wyraźnych objawów poprawy czynności szpiku. Należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do leczenia potencjalnie śmiertelnych powikłań zahamowania czynności szpiku (zakażeń związanych z granulocytopenią i innego rodzaju upośledzeniem zdolności obronnych organizmu, jak też krwotoków będących skutkiem trombocytopenii).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas leczenia cytarabiną obserwowano reakcje anafilaktyczne. Zgłoszono wstrząs anafilaktyczny, który doprowadził do ostrego zatrzymania czynności serca i czynności oddechowej i wymagał resuscytacji. Wstrząs wystąpił bezpośrednio po dożylnym podaniu produktu leczniczego Cytosar.

Stosowanie dużych dawek

Po zastosowaniu dużych dawek (2-3 g/m² pc.) produktu leczniczego Cytosar donoszono o ciężkich i czasem śmiertelnych toksycznych uszkodzeniach OUN, przewodu pokarmowego i płuc.

Wymienione powikłania różniły się od obserwowanych w trakcie podawania produktu w konwencjonalnych schematach leczenia i obejmowały:

- zwykle odwracalne zaburzenia czynności mózgu lub mózdzku obejmujące zmiany osobowości, drgawki, nadmierną senność lub śpiączkę,
- ciężkie owrzodzenia żołądka i jelit, w tym odmę śródścienną jelit prowadzącą do zapalenia otrzewnej,
- posocznicę,
- ropień wątroby,
- obrzęk płuc,
- uszkodzenie wątroby z hiperbilirubinemią,

- martwicę jelit,
- martwicze zapalenie jelita grubego,
- ciężkie uszkodzenia oka: odwracalne toksyczne uszkodzenie rogówki i krwotoczne zapalenie spojówek, których można uniknąć lub które można złagodzić przez profilaktyczne stosowanie steroidowych kropli do oczu.

Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny występowały ciężkie, niekiedy śmiertelne przypadki toksycznego wpływu cytarabiny na płuca, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych oraz obrzęk płuc. Po eksperymentalnej terapii dużymi dawkami cytarabiny w leczeniu nawrotu białaczki, opisano nagłe wystąpienie zespołu szybko rozwijającej się niewydolności oddechowej prowadzącej do obrzęku płuc z radiologicznymi objawami kardiomegalii.

Po zastosowaniu eksperymentalnej terapii skojarzonej dużymi dawkami cytarabiny z cyklofosfamidem w ramach przygotowywania pacjentów do przeszczepu szpiku kostnego, stwierdzono przypadki kardiomiopatii prowadzące do zgonu. Toksyczność ta może mieć związek z zastosowanym schematem leczenia.

U dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nieлимfatyczną, po zastosowaniu terapii konsolidującej duże dawki cytarabiny, daunorubicyny oraz asparaginazy, występowały obwodowe neuropatie ruchowe oraz czuciowe. Pacjentów leczonych dużymi dawkami cytarabiny, należy obserwować w kierunku wystąpienia neuropatii; konieczne mogą się okazać zmiany schematu leczenia, aby uniknąć nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych.

Rzadko donoszono o ciężkiej wysypce skórnej prowadzącej do złuszczenia skóry. Pełne wytysienie spotykano częściej, gdy leczono dużymi dawkami, niż po zastosowaniu standardowych schematów leczenia produktem leczniczym Cytosar.

Po zastosowaniu szybkich wstrzyknięć dużych dawek dożylnych u pacjentów często występują nudności i wymioty, które mogą się utrzymywać do kilku godzin. Dolegliwości te na ogół są mniej nasilone, gdy produkt jest podawany we wlewie.

Standardowe schematy dawkowania

W przypadku pacjentów leczonych konwencjonalnymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami, zgłaszano tkliwość brzuszną (zapalenie otrzewnej) oraz zapalenie okrężnicy z dodatnim wynikiem próby gwałakowej, z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością. U pacjentów wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie zachowawcze (nieoperacyjne). Wśród dzieci z ostrą białaczką szpikową (AML) po dokanałowym i dożylnym podaniu konwencjonalnych dawek cytarabiny w skojarzeniu z innymi produktami, obserwowano rozwój opóźnionego postępującego wstępującego porażenia zakończonego zgonem.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Znaczna część podanej dawki cytarabiny jest neutralizowana w wątrobie. Pacjenci z zaburzeniami nerek lub wątroby są szczególnie narażeni na toksyczne uszkodzenie OUN po leczeniu dużymi dawkami produktem leczniczym Cytosar. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności i, jeśli to możliwe, w zmniejszonej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

U pacjentów otrzymujących Cytosar należy okresowo badać szpik kostny, czynności wątroby i nerek.

Działanie neurologiczne

Przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów udaropodobnych, zgłaszano głównie u młodzieży otrzymującej cytarabinę drogą dożylną w skojarzeniu z metotreksatem podawanym dokanałowo.

Zespół rozpadu guza

Tak jak inne produkty cytotoksyczne, produkt leczniczy Cytosar może wywołać hiperurykemię będącą konsekwencją szybkiej lizy komórek nowotworowych. Lekarz powinien kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi pacjenta i, jeżeli jest to konieczne, zastosować środki farmakologiczne.

Zapalenie trzustki

U osób leczonych produktem leczniczym Cytosar w połączeniu z innymi lekami występowały przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Działanie immunosupresyjne/Zwiększona podatność na infekcje

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością na skutek stosowania chemioterapii, w tym cytarabiny, może prowadzić do ciężkich infekcji, a nawet zgonu. Pacjenci przyjmujący cytarabinę nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami. Można podawać martwe lub inaktywowane szczepionki; jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

U niektórych pacjentów dochodziło do zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wstrzyknięcia lub wlewu produktu; rzadko występował ból i zapalenie w miejscu podania pod skórę.

W większości przypadków produkt był dobrze tolerowany.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Cytosar 100 mg/ 5 ml (20 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 13,25 mg sodu w każdej 5 ml fiole, co odpowiada 0,7 % maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych.

Cytosar 500 mg/ 25 ml (20 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 66,25 mg sodu w każdej 25 ml fiole, co odpowiada 3,31 % maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych.

W przygotowanym do podania produkcie leczniczym, w obliczeniu zawartości sodu należy brać pod uwagę także zawartość sodu pochodzącą z rozcieńczalnika tj. roztworu sodu chlorku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

Obserwowano odwracalne zmniejszenie stacjonarnego stężenia w osoczu digoksyny i wydalania nerkowego glikozydu u pacjentów otrzymujących beta-acetyldigoksynę i chemioterapię zawierającą cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon zarówno z dodatkiem produktu leczniczego Cytosar lub prokarbazyny, jak i bez. Stacjonarne stężenie digoksyny w osoczu nie ulegało zmianom.

Monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu może być wskazane u pacjentów otrzymujących chemioterapię o podobnym składzie. Alternatywnie można zastosować u tych pacjentów digoksynę.

Gentamycyna

Badanie interakcji *in vitro* między gentamycyną i cytarabiną wykazało związany z cytarabiną antagonizm wrażliwości szczepów *Klebsiella pneumoniae*. Badanie to wskazuje, że brak szybkiej odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów zakażonych *K. pneumoniae* przyjmujących cytarabinę i jednocześnie leczonych gentamycyną może stanowić wskazanie do zmiany leczenia przeciwbakteryjnego.

Fluorocytozyna

Dane kliniczne wykazały możliwe osłabienie skuteczności fluorocytozyny przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Cytosar. Może to wynikać z potencjalnego konkurencyjnego wychwytu produktu.

Metotreksat

Jednoczesne podawanie cytarabiny drogą dożylną i metotreksatu dokanałowo może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, porażenie, śpiączka i epizody udaropodobne (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na potencjalną genotoksyczność, pacjentkom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki cytarabiny.

Ze względu na potencjalną genotoksyczność, należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki cytarabiny.

Ciąża

Nie ma badań dotyczących stosowania cytarabiny u kobiet w ciąży. Cytosar okazał się teratogeny w badaniach na niektórych gatunkach zwierząt (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy można podać kobietom w ciąży lub będącym w wieku rozrodczym wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego zagrożenia dla matki i płodu.

Kobiety narażone podczas ciąży na działanie cytarabiny (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) rodziły zdrowe niemowlęta; niektóre z tych niemowląt były wcześniakami lub miały niską masę urodzeniową ciała. Niektóre ze zdrowych niemowląt obserwowano później (do wieku od sześciu tygodni do siedmiu lat), nie stwierdzając u nich nieprawidłowości. Jedno niemowlę zmarło w dziewięćdziesiątym dniu życia z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego.

Donoszono o występowaniu wad wrodzonych, zwłaszcza gdy płód był narażony na działanie produktu leczniczego Cytosar w pierwszym trymestrze ciąży. Należały do nich wady kończyn górnych i dolnych oraz zniekształcenia kończyn i ucha.

Stwierdzono też pancytopenię, leukopenię, niedokrwistość, małopłytkowość, zaburzenia elektrolitowe, przemijającą eozynofilię, zwiększone stężenie IgM i gorączkę, posocznicę oraz zgony w okresie noworodkowym, u dzieci narażonych na działanie cytarabiny *in utero*. Niektóre z tych niemowląt były wcześniakami.

U części kobiet otrzymujących cytarabinę przerwano ciążę. Stwierdzono, że część płodów była zdrowa, natomiast u innych obserwowano powiększenie śledziony i zaburzenia chromosomalne - trisomię - w tkance kosmówkowej.

Ze względu na możliwość spowodowania wad rozwojowych lekami cytotoksycznymi, zwłaszcza stosowanymi w pierwszym trymestrze ciąży, pacjentkę w ciąży lub mogącą zajść w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Cytosar należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku dla płodu oraz rozważyć utrzymanie ciąży. Jeżeli leczenie rozpocznie się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży ryzyko uszkodzeń płodu jest znacznie mniejsze. Zaleca się prowadzenie obserwacji dzieci urodzonych przez kobiety leczone produktem leczniczym Cytosar przez wszystkie trzy trymestry ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Cytosar. Nie ma wystarczających danych dotyczących przenikania produktu leczniczego Cytosar do mleka ludzkiego. W związku z tym, iż istnieje potencjalne zagrożenie ciężkimi działaniami niepożądanymi u noworodków karmionych piersią przez matki otrzymujące cytarabinę, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią na okres leczenia produktem leczniczym Cytosar i przez co najmniej tydzień po podaniu ostatniej dawki czy przerwać stosowanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ cytarabiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie był badany.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (patrz również punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W związku z tym, że cytarabina hamuje czynność szpiku kostnego, po jej podaniu mogą wystąpić niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, megaloblastoza i zmniejszona liczba retikulocytów. Ciężkość tych zdarzeń niepożądanych zależy od dawki i schematu leczenia. Co więcej, mogą wystąpić zmiany dotyczące komórek w morfologii rozmazów szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Po 5 dniach ciągłego wlewu dożylnego lub doraźnych wstrzyknięć produktu w dawce 50-600 mg/m² pc., zahamowanie powstawania białych krwinek przebiega dwufazowo. Niezależnie od początkowej ich liczby, wielkości dawki lub schematu podawania produktu, początkowo następuje zmniejszenie liczby krwinek białych, rozpoczynające się w ciągu pierwszych 24 godzin, z maksymalnym zmniejszeniem po 7–9 dniach. Następnie dochodzi do krótkotrwałego zwiększenia liczby krwinek białych, z maksimum około 12. dnia. Drugie, większe zmniejszenie liczby krwinek białych osiąga najwyższą wartość po 15–24 dniach. Następnie dochodzi do szybkiego zwiększenia liczby krwinek białych w ciągu kolejnych 10 dni. Po 5 dniach obserwuje się zahamowanie produkcji płytek krwi, z maksymalnym zmniejszeniem ich liczby pomiędzy 12. a 15. dniem. Następnie, w ciągu kolejnych 10 dni dochodzi do szybkiego zwiększenia tej liczby, do poziomu przekraczającego wartości wyjściowe.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub saprofityczne w dowolnym miejscu w organizmie mogą być związane z zastosowaniem cytarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w dawkach wpływających na odporność komórkową lub humoralną. Zakażenia mogą być łagodne lub ciężkie, czasami prowadzące do zgonu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zespół cytarabinowy

Zespół cytarabinowy charakteryzuje się gorączką, bólami mięśni, bólami kości, czasem bólem w klatce piersiowej, wysypką plamisto-grudkową, zapaleniem spojówek i złym samopoczuciem. Występuje na ogół po 6–12 godzinach od podania produktu. Wykazano korzystne działanie kortykosteroidów w leczeniu lub zapobieganiu temu zespołowi. Jeśli jego objawy są na tyle ciężkie, że wymagają leczenia, należy rozważyć podanie kortykosteroidów oraz kontynuację leczenia cytarabiną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (terapia standardowa i dużymi dawkami)

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Bardzo często	posocznica, zapalenie płuc, zakażenie ^a
Częstość nieznana	zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, leukopenia, zmniejszenie liczby retikulocytów
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna, obrzęk alergiczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Częstość nieznana	zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego:	
Częstość nieznana	toksyczne uszkodzenie nerwów, zapalenie nerwów, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka:	
Częstość nieznana	zapalenie spojówek ^b
Zaburzenia serca:	
Częstość nieznana	zapalenie osierdzia, bradykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe:	
Częstość nieznana	zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Częstość nieznana	duszność, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Bardzo często	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej odbytu, zapalenie błony śluzowej odbytu, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Częstość nieznana	zapalenie trzustki, owrzodzenie przełyku, zapalenie przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Bardzo często	zaburzenia czynności wątroby
Częstość nieznana	żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo często	łysienie, wysypka
Często	owrzodzenie skóry
Częstość nieznana	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, świąd, piegi
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bardzo często	zespół cytarabinowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Częstość nieznana	zaburzenie czynności nerek, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo często	gorączka
Częstość nieznana	ból w klatce piersiowej, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^c

Badania diagnostyczne:	
Bardzo często	nieprawidłowy wynik biopsji szpiku kostnego, nieprawidłowości w rozmazie krwi
^a Może być łagodne lub ciężkie, czasami prowadzące do zgonu. ^b W przypadku stosowania dużych dawek produktu leczniczego może wystąpić w połączeniu z wysypką i może mieć charakter krwotoczny. ^c Ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.	

Działania niepożądane zgłaszane w związku z terapią dużymi dawkami (patrz również punkt 4.4), inne niż po zastosowaniu standardowych dawek, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (terapia dużymi dawkami)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Częstość nieznana	ropień wątroby
Zaburzenia psychiczne:	
Częstość nieznana	zmiana osobowości ^a
Zaburzenia układu nerwowego:	
Bardzo często	zaburzenia czynności mózgu, zaburzenia czynności mózdzku, senność
Częstość nieznana	śpiączka, drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa
Zaburzenia oka:	
Bardzo często	zaburzenia rogówki
Zaburzenia serca:	
Częstość nieznana	kardiomiopatia ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Bardzo często	zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Często	martwicze zapalenie jelit
Częstość nieznana	martwica żołądka lub jelit, wrzód żołądka lub jelit, odma jelit, zapalenie otrzewnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Częstość nieznana	uszkodzenie wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Często	złuszczenie skóry

^a Zmiany osobowości zgłaszano w związku z zaburzeniami czynności mózgu i mózdzku.

^b Prowadząca do zgonu.

Inne działania niepożądane

Po doświadczalnym zastosowaniu umiarkowanych dawek cytarabiny (1g/m² pc.) z innymi chemioterapeutykami (meta-AMSA, daunorubicyna, VP-16) lub bez tych środków u pacjentów zgłaszano rozproszone śródmiąższowe zapalenie płuc, które może być związane z podawaniem cytarabiny.

Donoszono o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej, szybko postępującej do obrzęku płuc i kardiomegalii (potwierdzonej zdjęciem rentgenowskim), po doświadczalnym podaniu dużych dawek cytarabiny w leczeniu nawrotu białaczki. W jednym przypadku zespół ten doprowadził do zgonu.

Podanie dokanałowe

Najczęstszymi reakcjami na dokanałowe podanie produktu są nudności, wymioty i gorączka. Te działania niepożądane mają charakter łagodny i samoograniczający się. Obserwowano również przypadki porażenia poprzecznego (paraplegii). U pięciorga dzieci wystąpiła martwica encefalopatia białaczkowa z towarzyszącymi drgawkami lub bez. Pacjenci ci byli jednocześnie leczeni dokanałowo metotreksatem i hydrokortyzonem oraz napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowano pojedyncze przypadki neurotoksyczności. U dwóch pacjentów w fazie remisji, których leczenie polegało na zastosowaniu skojarzonej chemioterapii, profilaktycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego i dokanałowego podawania cytarabiny, wystąpiła utrata wzroku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma antidotum, które można by zastosować w razie przedawkowania produktu leczniczego Cytosar. Leczenie wspomagające obejmuje transfuzję krwi i płytek, a także antybiotykoterapię. Dwanaście dawek po 4,5 g/m² pc., które podawano we wlewie dożylnym przez godzinę co 12 godzin, powodowały bardzo znaczący wzrost częstości nieodwracalnego toksycznego uszkodzenia OUN i śmiertelności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC01.

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozyouracylu w wątrobie i w nerkach. Po podaniu dożylnym u ludzi jedynie 5,8% podanej dawki ulega wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 12–24 godzin; 90% dawki wydalone jest w postaci produktu dezaminacji. Wydaje się, że cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie i być może w nerkach. Po podaniu pojedynczych dużych dawek dożylnych, stężenia we krwi zmniejszają się u większości pacjentów do niemierzalnych poziomów w ciągu 15 minut. U niektórych pacjentów produktu nie wykrywa się już po 5 minutach od wstrzyknięcia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównym działaniem toksycznym zależnym od dawki cytarabiny, obserwowanym u wszystkich badanych gatunków zwierząt jest mielosupresja, objawiająca się megaloblastozą, retikulocytopenią, leukopenią i trombocytopenią. Inne docelowe narządy to: wątroba, nerki i mózg. Cytarabina wywoływała rozległe uszkodzenia chromosomów, włącznie z pęknięciami chromatyd, powodowała również transformację złośliwą komórek gryzoni. Cytarabina ma działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wywołuje prenatalną i postnatalną toksyczność u różnych gatunków zwierząt. Nie przeprowadzono formalnych badań wpływu na płodność, jednakże u myszy po leczeniu cytarabiną obserwowano nieprawidłowości w główce plemnika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Cytosar jest fizycznie niezgodny z heparyną, insuliną, 5-fluorouracylem, solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, penicylinami takimi jak: oksacylina, penicylina G.

Nie mieszać cytarabiny z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 4.2 oraz 6.6. Przed zmieszaniem z jakimikolwiek innymi substancjami, należy upewnić się, że są farmaceutycznie zgodne.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Roztwór do wstrzykiwań cytarabiny jest stabilny fizycznie i chemicznie w stężeniach od 0,1 mg/ml do 1 mg/ml po rozcieńczeniu:

- 0,9% roztworem sodu chlorku,
 - 5% roztworem glukozy,
 - wodą do wstrzykiwań,
- do 4 dni zarówno w 25°C/60% wilgotności względnej z dostępem światła oraz w 2°C - 8°C/wilgotności otoczenia bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialny jest użytkownik. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z PP z korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytej teflonem, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową, nieprzezroczystą, fioletową nakładką typu *flip-off*.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę po 5 ml
- 1 fiolkę po 25 ml
- 25 fiolek po 25 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podanie dokanałowe

Maksymalna objętość roztworu w przypadku podania dokanałowego wynosi 10 ml. Przed dokanałowym podaniem wymaganej dawki równoważna ilość płynu mózgowo-rdzeniowego (zwykle 7 – 10 ml) musi zostać usunięta w celu zminimalizowania jakiegokolwiek zmiany objętości płynu mózgowo-rdzeniowego.

W przypadku podawania dokanałowego nie należy stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy; należy zastosować niezawierający konserwantów 0,9% roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań.

Podanie dożylnie

Podczas podania dożylnego (w infuzji), zalecane jest stosowanie:

- 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań
- 0,9% roztworu sodu chlorku
- wody do wstrzykiwań.

Podanie podskórne

Maksymalna objętość roztworu w przypadku podania podskórnego zależy od schematu leczenia i powierzchni ciała pacjenta (podawanej w m²).

Środki ochronne

Z uwagi na toksyczność substancji zaleca się przestrzeganie następujących reguł:

- personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki rozpuszczania i obchodzenia się z produktem leczniczym;
- kobiety w ciąży nie powinny być dopuszczane do pracy z tym produktem leczniczym;
- osoby mające kontakt z cytarabiną powinny nosić odzież ochronną: okulary, fartuchy, jednorazowe rękawiczki i maseczki;
- rozcieńczanie produktu leczniczego powinno odbywać się w wyznaczonym obszarze (najlepiej w wyposażonym w system laminarnego przepływu powietrza); powierzchnia robocza powinna być chroniona jednorazowym papierem absorpcyjnym ze spodnią warstwą plastikową;
- wszystkie materiały używane do rozcieńczania, podawania produktu leczniczego lub oczyszczania, w tym rękawiczki, powinny być umieszczane w szczelnie zamykanych workach na odpady wysokiego ryzyka, a następnie spalane w temperaturze 1100°C;

- rozlany lub wyciekający produkt leczniczy powinien być zmyty 5% podchlorynem sodowym, a następnie wodą;
- wszystkie materiały używane do usunięcia zanieczyszczenia powinny zostać usunięte w sposób opisany powyżej;
- wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć w sposób opisany powyżej;
- w przypadku kontaktu produktu leczniczego ze skórą miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem lub roztworem węglanu sodu. Nie należy jednak używać szczotki, aby nie spowodować otarcia naskórka;
- w przypadku dostania się produktu leczniczego do oka należy odsunąć powiekę i przepłukiwać oko dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Następnie należy poddać się badaniu lekarskiemu;
- po zdjęciu rękawiczek należy zawsze umyć ręce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27033

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.04.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.12.2022