

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cytarabine Accord 100 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 1 ml roztoku obsahuje 100 mg cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 500 mg cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje 1 g cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 20 ml roztoku obsahuje 2 g cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 40 ml roztoku obsahuje 4 g cytarabinu.

Jedna injekční lahvička s 50 ml roztoku obsahuje 5 g cytarabinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Přípravek je čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH: 7,0-9,5

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Indikováno k dosažení remise při akutní myeloidní leukemii u dospělých a při jiných formách akutní leukemie u dospělých a dětí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba cytarabinem má být zahájena a konzultována s lékařem, který má značné zkušenosti s léčbou cytostatiky. Mohou být poskytnuty pouze obecné informace, jelikož akutní leukemie bývá léčena téměř výhradně kombinací cytostatik.

Doporučené dávkování může být stanoveno podle tělesné hmotnosti (mg/kg) nebo podle plochy tělesného povrchu (BSA, body surface area) (mg/m<sup>2</sup>). Doporučené dávkování může být odvozeno pomocí nomogramu ze závislosti tělesné hmotnosti na tělesném povrchu.

#### 1) Dosažení remise:

Dávkování na počátku léčby a schéma podávání se liší v závislosti na zvoleném léčebném režimu.

a) Kontinuální léčba:

Následující dávkovací režimy se používají k dosažení remise v rámci kontinuální léčby.

- i) Rychlá injekce – **2 mg/kg/den** je vhodnou zahajovací dávkou. Podávejte po dobu 10 dnů. Denně provádějte vyšetření krevního obrazu. Pokud není pozorován antileukemický efekt a není pozorována zjevná toxicita, zvýšte dávku na **4 mg/kg/den** a tuto dávku udržujte do té doby, než dojde k terapeutické odpovědi nebo k projevům toxicity. Toxicita se může projevit téměř u všech pacientů léčených těmito dávkami.
- ii) **0,5 – 1,0 mg/kg/den** může být podáváno infuzí po dobu až 24 hodin. Výsledky podávání infuze po dobu 1 hodiny byly uspokojivé u většiny pacientů. Po 10 dnech může být počáteční denní dávka zvýšena na **2 mg/kg/den** v závislosti na toxicitě. Pokračujte s podáváním do doby, než se projeví toxicita nebo do dosažení remise.

b) Intermitentní léčba:

Následující režimy dávkování se používají k dosažení remise v rámci přerušované léčby.

- i) **3-5 mg/kg/den** se podává intravenózně denně po dobu pěti po sobě následujících dnů. Po dvou až devíti dnech přestávky se pokračuje dalším cyklem léčby. Pokračujte s podáváním do doby, než dojde k terapeutické odpovědi nebo do doby, než dojde k projevům toxicity.

Bylo hlášeno, že se první známky zlepšení kostní dřeně objevily za 7-64 dnů (průměrně za 28 dnů) po zahájení léčby.

Obecně, pokud po léčbě u pacienta nedojde k projevům toxicity ani není dosaženo remise, je oprávněno opatrné podání vyšších dávek. Téměř pravidlem bylo, že pacienti tolerovali vyšší dávky podané rychlou intravenózní injekcí ve srovnání s vyššími dávkami podanými pomalou infuzí. Tento rozdíl je způsoben rychlým metabolismem cytarabinu a následným krátkým trváním účinku vysoké dávky.

- ii) Cytarabin **100-200 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin** byl podán formou kontinuální infuze po dobu 5-7 dní samostatně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky zahrnující např. antracykliny. Další cykly podávání přípravku se mohou uskutečňovat v intervalech 2-4 týdnů, a to do doby, než je dosaženo remise nebo než dojde k neakceptovatelným projevům toxicity.

## 2) Udržovací terapie

Udržovací dávkování a jeho schéma se liší v závislosti na zvoleném režimu léčby.

Následující dávkovací režimy se používají ke kontinuální léčbě po dosažení remise.

- i) Remise, kterých bylo dosaženo podáváním cytarabinu nebo jiných léků, je možné udržovat podáváním intravenózní nebo subkutánní injekce **1 mg/kg** jednou nebo dvakrát týdně.
- ii) Cytarabin byl rovněž podán v dávkách **100-200 mg/m<sup>2</sup>** kontinuální infuzí po dobu 5 dnů s měsíčními intervaly v monoterapii nebo v kombinované terapii s jinými cytostatiky.

### Vysoké dávky:

Cytarabin se pod přísným lékařským dozorem podává v monoterapii nebo v kombinované terapii s jinými cytostatiky intravenózní infuzí v dávce **2-3 g/m<sup>2</sup>** po dobu 1-3 hodin ve 12 hodinovém intervalu, a to po dobu 2-6 dnů (celkový počet dávek v cyklu je 12). Celková dávka použitá k léčbě nesmí překročit **36 g/m<sup>2</sup>**. Frekvence léčebných cyklů závisí na terapeutické odpovědi a na hematologické a nehematologické toxicitě. Informace o požadavcích na ukončení léčby viz bod 4.4, *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*.

### Pediatrickí pacienti:

Bezpečnost podávání dětem nebyla stanovena.

### Pacienti s poruchou jaterní a renální funkce:

Pacienti s poruchou jaterní nebo renální funkce: Dávkování musí být sníženo.

Cytarabin je dialyzovatelný. Z toho důvodu nesmí být cytarabin podán krátce před dialýzou nebo okamžitě po jejím ukončení.

#### **Starší pacienti:**

Léčba pacientů > 60 let vysokými dávkami se může uskutečnit pouze po pečlivém uvážení rizika proti možnému přínosu léčby.

#### **Způsob podání:**

Instrukce pro naředení léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Cytarabine Accord je určen k podávání intravenózní infuzí nebo injekcí, nebo subkutánní injekcí.

Subkutánní injekce je obvykle dobře snášena a může být doporučena pro udržovací léčbu.

Cytarabine Accord 100 mg/ml se nesmí podávat intratekálně.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anémie, leukopenie a trombocytopenie nemaligního původu (např. aplazie kostní dřeně); pokud lékař nepředpokládá, že by takováto léčba nabídla pacientovi nejnadhjnější alternativu.
- Degenerativní a toxické encefalopatie obzvláště po použití methotrexátu nebo po radiační terapii.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Upozornění:**

Cytarabin má být podáván s velkou opatrností pacientům, kteří v nedávné době podstoupili radioterapii nebo léčbu jinými cytotoxickými látkami.

Cytarabin má být podáván pouze s opatrností pod dohledem specializovaného onkologického pracoviště, které má k dispozici vybavení pro pravidelné sledování klinických, biochemických a hematologických účinků během podávání a po něm.

Cytarabin způsobuje výrazný útlum kostní dřeně. Léčba musí být zahájena opatrně u pacientů s již dříve existujícím léky vyvolaným útlumem kostní dřeně. Pacienti, kterým je toto léčivo podáváno, musí být pod pečlivým lékařským dohledem a během indukční léčby se u nich má denně provádět vyšetření počtu leukocytů a krevních destiček. Po vymizení blastů z periferní krve se provádí časté kontrolní vyšetření kostní dřeně.

Je třeba zajistit okamžitou dostupnost lékařských zařízení/přístrojů pro případ, že se vyskytnou komplikace v souvislosti s útlumem kostní dřeně, které mohou být fatální (infekce v důsledku granulocytopenie a jiné poruchy obranných mechanismů organismu a sekundární hemoragie v důsledku trombocytopenie).

Při léčbě cytarabinem došlo k výskytu anafylaktických reakcí. Byl hlášen výskyt jednoho případu anafylaxe, která vedla k zástavě srdečních a plicních funkcí a vyžadovala resuscitaci pacienta. K této reakci došlo ihned po intravenózním podání cytarabinu.

Po podání cytarabinu v rámci experimentálních dávkovacích režimů byla hlášena závažná a v některých případech fatální toxicita CNS, GI a plic (odlišná od toxicity pozorované při konvenčních režimech léčby s cytarabinem). To zahrnovalo reverzibilní toxicitu rohovky, cerebrální a cerebelární dysfunkci, obvykle reverzibilní, somnolenci, konvulze, závažnou gastrointestinální ulceraci včetně pneumatosis cystoides intestinalis, vedoucí ke vzniku peritonitidy, sepsi, jaterní absces a plicní edém.

Bylo prokázáno, že cytarabin je u zvířat mutagenní a karcinogenní. Při navrhování dlouhodobé léčby pacienta je třeba mít na paměti, že se může vyskytnout tomuto podobný účinek i u lidí.

Pacienti, kterým je podáván cytarabin musí být pozorně monitorováni. Je nutné časté sledování počtu krevních destiček a leukocytů. Při farmakologicky navozeném útlumu kostní dřeně s počtem trombocytů pod 50 000 nebo počtem polymorfonukleárních granulocytů pod 1 000/mm<sup>3</sup> je třeba zvážit přerušeni nebo změnu terapie. Počty formovaných elementů periferní krve mohou i po přerušeni léčby dále klesat a dosahovat nejnižších hodnot po dobu pěti až sedmi dnů po vysazení léku. Je-li to nutné, lze terapii obnovit, pokud se objeví jednoznačné známky dosažení úpravy funkce kostní dřeně (doloženo opakovaným vyšetřením kostní dřeně). Pacienti, u nichž musel být lék vysazen do dosažení "normálních" hodnot periferního krevního obrazu, mohou uniknout kontrole.

Po konsolidaci vysokými dávkami cytarabinu, daunorubicinu a asparaginázy došlo u dospělých pacientů s akutní nelymfocytární leukémií ke vzniku periferní motorické a senzorycké neuropatie. Pacienti léčení vysokými dávkami cytarabinu mají být sledováni z důvodu možného výskytu neuropatie, jelikož může být nutné změnit léčebný režim, aby se předešlo ireverzibilním neurologickým poruchám.

Po léčbě vysokými dávkami cytarabinu došlo k závažné a v některých případech k fatální pulmonální toxicitě, k syndromu respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome) a k plicnímu edému.

Pokud jsou intravenózní dávky podávány rychle, pacienti často trpí nauzeou a mohou i zvracet po dobu několika hodin po podání dávky. V případě, že je léčivo podáno infuzí, jsou tyto projevy obvykle mírnější.

Abdominální bolest (peritonitida) a kolitida, u které je výsledek guajakového testu pozitivní, spolu s neutropenií a trombocytopenií byly hlášeny u pacientů léčených běžnými dávkami cytarabinu v kombinaci s jinými léky. Pacienti klinicky odpovídali na neoperativní léčbu.

Opožděná progresivní vzestupná paralýza vedoucí k úmrtí byla hlášena u dětí s akutní myeloidní leukémií (AML) po intratekálním a intravenózním podání cytarabinu v běžných dávkách v kombinaci s jinými léky.

### **Pacienti s pre-existující poruchou funkce jater**

Jak jaterní, tak i funkce ledvin musí být během léčby cytarabinem sledovány. U pacientů s již existujícím poškozením jater smí být cytarabin podán pouze se zvláštní opatrností.

U pacientů léčených cytarabinem mají být pravidelně prováděny kontroly kostní dřeně, funkce jater a ledvin.

Stejně jako jiná cytotoxická léčiva může i cytarabin způsobit hyperurikemii jako důsledek rychlé lýzy neoplastických buněk. Lékař má sledovat u pacienta hladinu kyseliny močové v krvi a připravit se na taková podpůrná a farmakologická opatření, která mohou být nezbytná pro řešení tohoto problému.

### **Imunosupresivní účinky/zvýšená náchylnost k infekcím**

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům se sníženou funkcí imunitního systému z důvodu podávání cytostatik, zahrnujících cytarabin, může vést k závažným nebo fatálním infekcím. Pacienti léčení cytarabinem se mají vyvarovat očkování živou vakcínou. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být podány; klinická odpověď pacienta na tyto vakcíny může být však snižena.

### **Vysokodávková terapie**

Riziko nežádoucích účinků postihujících CNS je vyšší u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu CNS, jako je intratekální chemoterapie nebo radiační terapie.

Je nezbytné se vyhnout současné transfuzi granulocytů, jelikož byla hlášena respirační nedostatečnost.

Po léčbě experimentálními vysokými dávkami cytarabinu v kombinaci s cyklofosfamidem jako přípravě na transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny případy kardiomyopatie s následným úmrtím.

## **Pediatrická populace**

Bezpečnost u malých dětí nebyla stanovena.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **5-fluorecytosin**

5-fluorocytosin nemá být podáván současně s cytarabinem, jelikož se ukázalo, že během takovéto léčby docházelo k rušení terapeutického účinku 5- fluorocytosinu.

### **Digoxin**

Reverzibilní pokles plazmatické hladiny digoxinu v ustáleném stavu a renální exkrece glykosidu byly pozorovány u pacientů, kterým byl podáván beta-acetyldigoxin, a kteří podstupovali chemoterapii s cyklofosfamidem, vinkristinem a prednisonem s nebo bez cytarabinu nebo prokarbazinu. Plazmatické koncentrace digoxinu v ustáleném stavu se nezměnily. Z toho důvodu sledování plazmatických hladin digoxinu může být indikováno u pacientů, kteří podstupují podobnou kombinovanou léčbu. Využití digoxinu u takových pacientů může být považováno za alternativní.

### **Gentamycin**

*In vitro* studie interakcí mezi gentamicinem a cytarabinem ukázaly, že cytarabin potlačuje citlivost kmenů *Klebsiella pneumoniae* na gentamicin. U pacientů léčených cytarabinem, kteří jsou rovněž léčeni gentamicinem kvůli infekci způsobené *K. pneumoniae*, může nedostatečně rychlá terapeutická odpověď naznačovat nutnost opětovného zhodnocení antibakteriální terapie.

### **Použití cytarabinu samostatně nebo v kombinaci s jinými imunosupresivními přípravky**

Z důvodu imunosupresivního působení cytarabinu může virová, bakteriální, plísňová, parazitární nebo saprofytická infekce lokalizovaná kdekoliv na těle souviset s předchozím podáním imunosupresivních dávek cytarabinu v monoterapii nebo v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami, vzhledem k tomu, že tyto dávky ovlivňují buněčnou nebo humorální imunitu. Tyto infekce mohou být mírné, ale mohou být také závažné a v některých případech fatální.

### **Cytotoxická antibiotika:**

Podle klinických studií uváděných v literatuře se po současném podání cytarabinu/idarubicinu může vyskytnout zvýšená toxicita ve srovnání s cytarabinem/daunorubicinem. Cytarabin/idarubicin však nebyl srovnáván s cytarabinem nebo idarubicinem samotným z hlediska hlášených toxicit.

### **Methotrexát:**

Existují důkazy o farmakodynamické interakci mezi methotrexátem a cytarabinem vedoucí k encefalopatii.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### **Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen**

Ženy ve fertilním věku se musí během podávání přípravku Cytarabine Accord vyvarovat otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby i během léčby jejich partnera používat účinnou antikoncepci. Muži se sexuálními partnerkami ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců od poslední dávky přípravku Cytarabine Accord. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců od poslední dávky přípravku Cytarabine Accord.

### **Těhotenství**

Údaje o podávání cytarabinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Cytarabine Accord lze podávat, pouze pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu cytarabinem.

### **Kojení**

Není známo, zda se cytarabin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Cytarabine Accord.

### **Fertilita**

Studie fertility pro zhodnocení reprodukční toxicity nebyly provedeny. Suprese pohlavních orgánů vedoucí ke vzniku amenorhey nebo azoospermie, se může vyskytnout u pacientů léčených cytarabinem obzvláště v kombinaci s alkylačními činidly. Obecně se ukázalo, že tyto účinky závisejí na dávce a době trvání léčby a mohou být ireverzibilní. Vzhledem k tomu, že cytarabin má mutagenní potenciál, což může vést k poškození chromozomů spermií u mužů, je nezbytné pacienty, kteří mají podstoupit léčbu cytarabinem a jejich partnery informovat, aby používali účinnou formu antikoncepce.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Cytarabin nemá vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Nicméně pacienti podstupující chemoterapii mají být varováni, že jejich schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje může být narušena, a že pokud k tomuto dojde, se mají těchto činností vyvarovat.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s léčbou cytarabinem:

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky cytarabinu jsou závislé na dávce. Nejčastěji se vyskytují gastrointestinální nežádoucí účinky. Cytarabin působí toxicky na kostní dřeň a způsobuje hematologické nežádoucí účinky.

#### ***Infekce a infestace***

Méně časté: sepse (imunosuprese), celulitida v místě aplikace

Není známo: pneumonie, jaterní absces

#### ***Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)***

Méně časté: lentigo

#### ***Poruchy krve a lymfatického systému***

Časté: anemie, megaloblastóza, leukopenie, trombocytopenie

Není známo: snížení retikulocytů

Závažnost těchto reakcí je závislá na dávkování a harmonogramu. Lze očekávat buněčné změny v morfologii kostní dřeně a periferních nátěrech.

#### ***Poruchy imunitního systému:***

Méně časté: anafylaxe

Není známo: Alergický edém

#### ***Poruchy metabolismu a výživy***

Časté: anorexie, hyperurikemie

#### ***Poruchy nervového systému***

Časté: při vysokých dávkách vliv na cerebelární nebo cerebrální funkce, dochází k poruše vědomí, dysartrii, nystagmu

Méně časté: bolest hlavy, periferní neuropatie

Není známo: nervová toxicita, neuritida, závratě

### ***Poruchy oka***

Časté: reverzibilní hemoragická konjunktivitida (fotofobie, pálení, poruchy vidění, zvýšené slzení), keratitida

Není známo: konjunktivitida (může se objevit spolu s vyrážkou)

### ***Srdeční poruchy***

Méně časté: perikarditida

Velmi vzácné: arytmie

Není známo: sinusová bradykardie

### ***Respirační, hrudní a mediastinální poruchy***

Méně časté: pneumonie, dyspnoe, bolest v krku

### ***Gastrointestinální poruchy***

Časté: dysfagie, bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, orální / anální inflamace nebo ulcerace

Méně časté: esofagitida, esofageální ulcerace, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotizující kolitida, peritonitida

Není známo: pankreatida

### ***Poruchy jater a žlučových cest***

Časté: reverzibilní účinky na játra se zvýšenými hladinami enzymů

Méně časté: žloutenka

Není známo: porucha funkce jater

### ***Poruchy kůže a podkožní tkáně***

Časté: reverzibilní nežádoucí účinky na pokožku jako je erytém, bulózní dermatitida, urtikarie, vaskulitida, alopecie (vysokodávková terapie)

Méně časté: ulcerace pokožky, pruritus

Není známo: vytvoření pih, vyrážka, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, neutrofilní ekrinní hidradenitida, ušní erytém („Ara-C ears“)

### ***Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně***

Méně časté: myalgie, artralgie

### ***Poruchy ledvin a močových cest***

Časté: porucha funkce ledvin, retence moči

### ***Celkové poruchy a reakce v místě aplikace***

Časté: horečka, tromboflebitida v místě aplikace

Méně časté: bolest na hrudi

### ***Cytarabinový (Ara-C) syndrom (imunoalergický účinek):***

Byl popsán cytarabinový syndrom, pro nějž je typická horečka, myalgie, bolesti kostí, občasná bolest na hrudi, makulopapulózní vyrážka, konjunktivitida a malátnost. Obvykle se vyskytuje 6-12 hodin po podání léku. Kortikosteroidy se ukázaly být prospěšné při léčbě nebo prevenci tohoto syndromu.

Pokud jsou příznaky syndromu natolik závažné, že vyžadují léčbu, je třeba zvážit jak podání kortikosteroidů, tak pokračování léčby cytarabinem.

Nežádoucí účinky vyvolané vysokými dávkami cytarabinu, které jsou odlišné od těch pozorovaných při běžně doporučených dávkách, jsou:

### ***Poruchy krve a lymfatického systému:***

Ve srovnání s podáváním běžných dávek byla pozorována déle trvající pancytopenie, která může přetrvávat 15-25 dní a může být doprovázena těžší formou aplazie kostní dřeně.

### ***Infekce a infestace:*** Sepse, jaterní absces

**Poruchy nervového systému:**

Po léčbě vysokými dávkami cytarabinu byl pozorován u 8-37 % léčených pacientů vliv na cerebrální nebo cerebelární funkce, jako jsou změny osobnosti, změna bdělosti, dysartrie, ataxie, tremor, nystagmus, bolest hlavy, zmatenost, somnolence, závratě, kóma, konvulze atd. Při léčbě vysokými dávkami byly také hlášeny periferní motorické a senzorické neuropatie. Incidence u starších osob (> 55 let) může být dokonce i vyšší. Další predisponující faktory jsou porucha funkce jater a ledvin, předchozí léčba CNS (např. radioterapie) a abusus alkoholu. Poruchy CNS jsou ve většině případů reverzibilní.

Riziko toxicity CNS se zvyšuje, pokud je léčba cytarabinem - podávána ve vysokých dávkách i.v.- kombinována s jinou léčbou toxickou pro CNS, jako je radioterapie nebo podávání vysoké dávky cytotoxické látky.

**Poruchy oka:**

Byly popisovány reverzibilní léze na rohovce a hemoragická konjunktivitida. Tomu lze předcházet nebo toto minimalizovat očními kapkami s obsahem kortikosteroidů.

**Poruchy kůže a podkožní tkáň:** Kožní vyrážka vedoucí k olupování kůže, alopecie.

Virové, bakteriální, mykotické, parazitární nebo saprofytické infekce, na libovolném místě v těle, mohou být spojeny s použitím cytarabinu samostatně nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy po imunosupresivních dávkách, které ovlivňují buněčnou nebo humorální imunitu. Tyto infekce mohou být mírné, ale mohou být také závažné.

**Gastrointestinální poruchy:**

Obzvláště při léčbě vysokými dávkami cytarabinu se kromě běžných příznaků mohou vyskytnout i závažnější nežádoucí účinky. Byla hlášena perforace střev nebo nekróza spolu s ileem a peritonitidou.

**Poruchy jater a žlučových cest:**

Po léčbě vysokými dávkami byly pozorovány jaterní abscesy, hepatomegalie, Budd-Chiariho syndrom (trombóza jaterní žíly) a pankreatitida.

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:**

Obzvláště při léčbě vysokými dávkami se mohou objevit klinické příznaky podobné těm u plicního edému/ARDS. Tyto nežádoucí účinky jsou pravděpodobně způsobeny poškozením alveolárních kapilár. Je obtížné zhodnotit četnost výskytu těchto nežádoucích účinků (v různých publikacích uvedeno 10-26 %) vzhledem k tomu, že u pacientů obvykle dochází relapsu, a tudíž mohou k těmto nežádoucím účinkům přispívat i jiné faktory.

**Jiné:**

Po léčbě cytarabinem byla hlášena kardiomyopatie a rhabdomyolýza. Byl hlášen jeden případ anafylaxe, který vyústil v srdeční a plicní zástavu, a který vyžadoval resuscitaci. K tomu došlo okamžitě po intravenózním podání cytarabinu.

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou mírnější, pokud je cytarabin podán infuzí. Doporučuje se použití lokálních glukokortikoidů jako profylaxe hemoragické konjunktivitidy.

Amenorea a azoospermie (viz bod 4.6).

Přípravek Cytarabine Accord se nedoporučuje pro intratekální podání, nicméně byly hlášeny následující nežádoucí účinky při takovém používání. Očekávané systémové reakce: útlum kostní dřeně, nauzea, zvracení. Příležitostně byly hlášeny: závažná toxicita míchy, která dokonce může vést ke kvadruplegii a paralýze, nekrotizující encefalopatie, slepota a jiné izolované neurotoxicity.

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)



případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Neexistuje specifické antidotum. V případě předávkování se doporučuje: přerušení léčby, následováno léčbou pozdějšího útlumu kostní dřeně zahrnující podání transfuze plné krve nebo trombocytů a podání antibiotik.

Dvanáct dávek 4,5 g/m<sup>2</sup> podaných intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny každých 12 hodin způsobuje nevratnou a fatální toxicitu centrálního nervového systému. Cytarabin lze odstranit hemodialýzou.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analoga pyrimidinu

ATC kód: L01BC01

Cytarabin, analog pyrimidinového nukleosidu, je antineoplastické agens, které inhibuje syntézu deoxyribonukleové kyseliny obzvláště v S-fázi buněčného cyklu. Rovněž vykazuje antivirové a imunosupresivní vlastnosti. Detailní studie mechanismu cytotoxického účinku *in vitro* naznačují, že primárním účinkem cytarabinu je inhibice syntézy deoxycytidinu, kterým je arabinofuranosylcytosintrifosfát ARA-CTP; ačkoliv inhibice cytidin kinázy a inkorporace sloučeniny do nukleových kyselin může mít rovněž vliv na jeho cytostatické a cytocidní působení.

Podávání vysokých dávek cytarabinu může překonat rezistenci leukemických buněk, které již neodpovídají na běžné dávky. Zdá se, že se na této rezistenci podílí více mechanismů:

Nárůst množství substrátu

Zvětšení intracelulárního poolu ARA-CTP vzhledem k tomu, že existuje pozitivní korelace mezi intracelulární retencí ARA-CTP a procentuálním zastoupením buněk v S-fázi.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V játrech a ledvinách je cytarabin deaminován na arabinofuranosyluracil. Po intravenózním podání u lidí je pouze 5,8 % podané dávky vyloučeno močí v nezměněné formě během 12-24 hodin a 90 % dávky je vyloučeno jako inaktivní deaminovaný produkt arabinofuranosyluracil (ARA-U). Zdá se, že je cytarabin rychle metabolizován primárně v játrech a pravděpodobně i v ledvinách. U většiny pacientů po jednorázových vysokých dávkách klesnou koncentrace v krvi do 15 minut od podání pod stanovitelnou hodnotu. U některých pacientů je léčivo v krvi neprokazatelné dokonce již po 5 minutách po podání. Biologický poločas léku je 10 minut.

Při podání cytarabinu ve vysokých dávkách jsou maximální koncentrace v plasmě 200násobně vyšší než ty pozorované při obvyklém dávkovacím režimu. Maximální koncentrace inaktivního metabolitu ARA-U je dosaženo při vysokém dávkovacím režimu již po 15 minutách po podání léku. Renální clearance je pomalejší po podání vysoké dávky cytarabinu než při podání obvyklé dávky cytarabinu. Koncentrace v cerebrospinální tekutině (CSF) po vysoké dávce cytarabinu 1-3 g/m<sup>2</sup> podané intravenózní infuzí je přibližně 100-300 nanogramů/ml.

Maximálních plasmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 20-60 minut po subkutánním podání. Při srovnatelných dávkách, jsou tyto maximální plasmatické koncentrace značně nižší než plasmatické koncentrace dosažené po intravenózním podání.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cytarabin vyvolal perinatální a postnatální toxicitu u několika druhů. Cytarabin je embryotoxický a teratogenní, pokud je podáván březím myším a potkanům v klinicky relevantních dávkách. Cytarabin má teratogenní účinek v mozku pokusných zvířat a způsobuje apoptózu nervových buněk *in vitro* a *in vivo*. Nebyly hlášeny žádné formální studie fertility, ačkoli po léčbě cytarabinem u myši byly pozorovány abnormality hlaviček spermií.

Cytarabin byl v neklinických studiích mutagenní, klastogenní a také karcinogenní.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

makrogol 400  
trometamol (k úpravě pH)  
voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Disodná sůl karbenicilinu, sodná sůl cefalotinu, gentamicin-sulfát, sodná sůl heparinu, natrium-hydrokortison-sukcinát, insulin, methotrexát, fluoruracil, sodná sůl nafcilinu, monohydrát sodné soli oxacilinu, penicilin G, natrium-methylprednison-sukcinát, prednisolon-sukcinát.

Nicméně inkompatibility závisí na několika faktorech (např. na koncentracích léčivých přípravků, použitých roztoků na ředění, na výsledném pH, teplotě). Kompatibilitu je nezbytné si vždy ověřit.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Stabilita pro použití: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po naředění v injekčním roztoku chloridu sodného (0,9% w/v) a glukózy (5% w/v) na dobu až 24 hodin při teplotě do 25 °C a až 72 hodin při teplotě 2-8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba uchovávání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku:

Injekční roztok je v 2ml bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách (třída I) uzavřených 13mm šedou pryžovou zátkou a 13mm průhledným modrým hliníkovým flip-off uzávěrem/13mm modrým hliníkovým flip-off uzávěrem.

5 ml roztoku:

Injekční roztok je v 5ml bezbarvých injekčních lahvičkách z trubkového skla (třída I) uzavřených 20mm šedou pryžovou zátkou a 20mm průhledným modrým hliníkovým flip-off uzávěrem/20mm modrým hliníkovým flip-off uzávěrem.

10 ml roztoku:

Injekční roztok je v 10ml bezbarvých injekčních lahvičkách z trubkového skla (třída I) uzavřených 20mm šedou pryžovou zátkou a 20mm průhledným modrým hliníkovým flip-off uzávěrem/20mm modrým hliníkovým flip-off uzávěrem.

20 ml roztoku:

Injekční roztok je ve 20ml bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách (třída I) uzavřených 20mm šedou pryžovou zátkou a 20mm modrým hliníkovým flip-off uzávěrem.

40 ml roztoku:

Injekční roztok je v 50ml bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách (třída I) uzavřených 20mm šedou pryžovou zátkou a 20mm modrým hliníkovým flip-off uzávěrem.

50 ml roztoku:

Injekční roztok je v 50ml bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách (třída I) uzavřených 20mm šedou pryžovou zátkou a 20mm fialovým hliníkovým flip-off uzávěrem.

Velikosti balení:

1× injekční lahvička s 1 ml, 5× injekční lahvička s 1 ml

1× injekční lahvička s 5 ml, 5× injekční lahvička s 5 ml

1× injekční lahvička s 10 ml

1× injekční lahvička s 20 ml

1× injekční lahvička se 40 ml

1× injekční lahvička s 50 ml

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pouze k jednorázovému použití.

Jestliže je roztok zabarven a/nebo obsahuje viditelné částice, musí být odborně zlikvidován.

Po otevření musí být obsah injekční lahvičky ihned spotřebován. Nevyužitý obsah musí být zlikvidován

Voda na injekci, 0,9% w/v roztok chloridu sodného nebo 5% w/v glukóza se běžně používají infuzní roztoky pro cytarabin (viz bod 6.3). Infuzní roztoky obsahující cytarabin se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch zmíněných v bodě 6.6.

### **Instrukce pro zacházení s cytostatiky**

#### **Podávání**

Musí být podány kvalifikovaným lékařem, nebo pod přímým dohledem kvalifikovaného lékaře, který má zkušenosti s používáním přípravků pro chemoterapii rakoviny.

#### **Příprava (Instrukce)**

- Cytostatika musí být připravována k podání pouze profesionály vyškolenými v bezpečné přípravě těchto látek.
- Úkony jako je naředění a přenesení do injekčních stříkaček musí být provedeny pouze na k tomuto určeném místě.
- Osoba vykonávající tyto úkony musí být adekvátně chráněna ochranným oděvem, rukavicemi a ochranným štítem očí.
- Těhotným ženám se nedoporučuje manipulovat s cytostatiky.

#### **Likvidace a kontaminace**

- Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
- Přípravek určený k likvidaci vložte do odpadního vaku pro vysoce rizikový materiál (pro cytotoxické látky) a spalte při teplotě 1100 °C.
- Pokud dojde k rozlití, zamezte přístup k postižené oblasti a použijte přiměřené ochranné prostředky včetně rukavic a ochranných brýlí. Omezte šíření a očistěte prostor savým papírem/materiálem. Skvrny mohou být zneutralizovány 5% chlornanem sodným. Oblast, kde došlo k rozlití, má být omyta dostatečným množstvím vody. Umístěte kontaminovaný materiál do utěsněného vaku pro cytotoxické látky a spalte při 1100 °C.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava,  
Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

44/409/13-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 12. 2013  
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 3. 2026