

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabin Fresenius Kabi 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 100 mg cytarabin.

Varje 1 ml injektionsflaska innehåller 100 mg cytarabin.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 500 mg cytarabin.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg cytarabin.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 2000 mg cytarabin.

Hjälpämne:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH: 7,0 - 9,5

Osmolaritet: 250 - 400 mOsm/L

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cytotoxisk. För induktion av remission vid akut myeloisk leukemi hos vuxna och för andra akuta leukemier hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

För intravenös infusion eller injektion eller subkutan injektion.

Endast allmänna rekommendationer kan ges, då akut leukemi nästan uteslutande behandlas i kombination med andra cytostatika.

Doseringsrekommendationer kan göras efter kroppsvikt (mg/kg) eller efter kroppsytan (mg/m^2). Dosrekommendationen kan omvandlas från att baseras på kroppsvikt till att baseras på kroppsytan med hjälp av nomogram.

1) Induktion av remission: Vuxna

a) Kontinuerlig behandling:

i) Snabb injektion: **2 mg/kg/dag** är en lämplig startdos. Administrera under 10 dagar. Kontrollera blodvärden dagligen. Om detta inte ger terapeutisk respons och inga uppenbara biverkningar uppträder, öka till **4 mg/kg/dag** och fortsätt till terapeutisk respons eller biverkningar uppträder. Nästan alla patienter kan fortsätta till biverkningar uppträder med dessa doser.

ii) **0,5-1,0 mg/kg/dygn** kan ges i en infusion under upp till 24 timmar. En timmes intravenös infusion fungerar för de flesta patienter. Efter 10 dagar kan den initiala dagliga dosen ökas till **2 mg/kg/dag** under förutsättning att biverkningar inte uppträder. Fortsätt till biverkningar uppträder eller tills remission uppnås.

b) Intermittent behandling:

3-5 mg/kg/dag administreras intravenöst dagligen i fem dagar. Efter en viloperiod på 2-9 dagar kan ytterligare en cykel ges. Fortsätt tills terapeutisk respons eller biverkningar uppträder.

De tidigaste bevisen på benmärgsförbättring har rapporterats 7-64 dagar (medel 28 dagar) efter behandlingsstart.

Generellt gäller att om en patient varken får biverkningar eller remission efter en försöksperiod kan högre doser testas, med försiktighet. Generellt kan patienter tolerera högre doser om de ges med snabb intravenös injektion i jämförelse med långsam infusion. Skillnaden beror på den snabba metaboliseringen av cytarabin och därmed kort verkan av den höga dosen.

2) Underhållsbehandling:

Remission som inducerats av cytarabin eller genom andra läkemedel, kan bibehållas genom intravenös eller subkutan injektion av **1 mg/kg** en eller två gånger per vecka.

Pediatrik population:

Barn tolererar högre cytarabin-doser än vuxna. När ett dos-spann finns angivet bör därmed den högre dosen användas.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion:

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Dosen ska minskas (se avsnitt 4.4).

Cytarabin är dialyserbart. Därför bör cytarabin inte ges omedelbart före eller efter en dialys.

Äldre patienter:

Det finns inga data som styrker att en dosjustering skulle vara nödvändig hos äldre. Däremot tolererar äldre inte biverkningarna lika väl som yngre patienter. Särskild uppmärksamhet bör riktas mot läkemedelsinducerad leukopeni, trombocytopeni och anemi, och lämplig behandling bör ges vid behov.

4.3 Kontraindikationer

- Cytarabin-behandling ska inte ges till patienter med svår benmargssuppression. Cytarabin ska inte användas vid behandling av icke-maligna sjukdomar, förutom immunsuppression.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Degenerativa och toxiska encefalopatier, särskilt efter användning av metotrexat eller behandling med joniserande strålning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt: Endast läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling ska använda cytarabin.

Varningar:

Hematologiska effekter: Cytarabin är en potent benmargshämmare. Svårighetsgraden beror av läkemedelsdosen och doseringsregimen. Behandlingen bör inledas med försiktighet för patienter med befintlig läkemedelsinducerad benmargssuppression. Patienter som får detta läkemedel måste hållas under noggrann medicinsk uppsikt och under induktionsbehandlingen ska leukocyter, hemoglobin och trombocytvärdet kontrolleras dagligen. Kontroller av benmärgen bör utföras ofta efter att blaster har försvunnit från perifert blod.

Cytarabins huvudsakliga toxiska effekt är benmargssuppression med leukopeni, trombocytopeni, anemi, megaloblastos och minskat antal retikulocyter. Mindre allvarlig toxicitet innefattar illamående, kräkningar, diarré och buksmärtor, sårbildning i munnen och försämrad leverfunktion (se avsnitt 4.8).

Efter 5 dagars kontinuerlig infusion eller akuta injektioner om 50-600 mg/m² sjunker vita blodkroppsvärdet bifasiskt. Oberoende av ursprungligt värde, dosnivå eller dosering sjunker värdet de första 24 timmarna till ett dalvärde vid dag 7-9. Detta följs av en lätt ökning som når toppen runt dag 12. En andra kraftigare sänkning når dalvärdet runt dag 15-24. Därefter stiger värdet till över baslinjen under de följande 10 dagarna. Trombocytopeni ses vid dag 5 med ett lägsta värde mellan dag 12 och 15. Därefter sker en snabb ökning till över baslinjen de följande 10 dagarna.

Utrustning bör finnas tillgänglig för hantering av komplikationer, potentiellt livshotande, efter benmargshämning (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade försvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni).

Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Anafylaxi som resulterade i akut hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin (se avsnitt 4.8).

Högdosbehandling: Svåra och ibland dödliga CNS, GI och pulmonella biverkningar (skiljer sig från dem som ses med konventionella terapiregimer av cytarabin) har rapporterats efter experimentell högdosbehandling (2-3 g/m²) med cytarabin. Dessa reaktioner innefattar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligen reversibel;

somnolens; kramper; svår gastrointestinal ulceration, inklusive *pneumosis cystoides intestinalis* vilket leder till peritonit; sepsis och lever abscess; och lungödem (se avsnitt 4.8).

Cytarabin har visat sig vara cancerframkallande hos djur. Möjligheten av en liknande effekt bör hållas i minnet då en långsiktig behandling planeras.

Försiktighet:

Patienter som får cytarabin måste övervakas noga. Frekventa mätningar av hemoglobin-, trombocyt- och leukocytvärdet är obligatoriska. Gör ett uppehåll eller ändra behandlingen när läkemedelsinducerad benmärgssuppression har resulterat i mindre än 50 000 blodplättar eller mindre än 1000 polymorfonukleära leucocyter/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta punkten efter 12 till 24 dagar. Om så är indicerat, starta behandlingen igen vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (vid efterföljande benmärgskontroller). Patienter vars behandling avbrutits tills "normala" perifera blodvärden uppnåtts kan slippa kontroll.

Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har inträffat hos vuxna patienter med akut icke-lymfatisk leukemi efter konsolidering med höga doser av cytarabin, daunorubicin och asparaginas.

Patienter som behandlas med höga doser av cytarabin bör observeras för neuropati, eftersom doseringen kan behöva förändras för att undvika irreversibla neurologiska skador.

Allvarlig och ibland fatal pulmonell toxicitet, "acute respiratory distress syndrome" och lungödem har förekommit efter experimentell högdosbehandling med cytarabin.

Då intravenösa doser ges snabbt blir patienter ofta illamående och kan kräkas i flera timmar efteråt. Detta problem tenderar att vara mindre när läkemedlet infunderas.

Konventionell doseringsregim: Abdominal ömhet (peritonit) och kolit med ockult fekalt blod, med samtidig neutropeni och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med konventionella doser av cytarabin i kombination med andra läkemedel. Patienterna har svarat på icke-operativ medicinsk behandling.

Fördröjd progressiv uppåtstigande paralis som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloisk leukemi efter intratekal och intravenös cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

Lever- och njurfunktion: Levern avgiftar en stor andel av en given cytarabindos. Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion kan ha en större sannolikhet för CNS-toxicitet efter högdosbehandling med cytarabin. Använd läkemedlet med försiktighet och i reducerad dos hos patienter med dålig leverfunktion.

Benmärg, lever- och njurfunktion bör kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med cytarabin.

Neurologiska effekter: Fall av svåra neurologiska biverkningar, med allt från huvudvärk till paralis, koma och stroke-liknande anfall har rapporterats, främst hos ungdomar och unga vuxna, när intravenöst cytarabin getts tillsammans med intratekalt metotrexat. Säkerheten för spädbarn har inte fastställts för detta läkemedel.

Tumörlyssyndrom: Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabin inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lyses av neoplastiska celler. Läkaren bör övervaka nivån av urinsyra i blodet och vara beredd att använda sådana stödjande och farmakologiska åtgärder som kan vara nödvändiga för att kontrollera detta problem.

Pankreatit: Fall av pankreatit har observerats i samband med induktion med cytarabin.

Immunsuppressiva effekter/ökad mottaglighet för infektioner.

Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar efter kemoterapeutisk behandling, inklusive cytarabin, kan resultera i allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får cytarabin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Högdos: Risken för CNS-biverkningar är högre hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi eller strålbehandling.

Fall av kardiomyopati med påföljande död har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid inför benmärgstransplantation. Detta kan vara dosregimberoende.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

5-fluorcytosin: 5-fluorcytosin bör inte administreras tillsammans med cytarabin då den terapeutiska effekten av 5-fluorocytosin uteblir under sådan behandling.

Digoxin: Reversibel minskning av steady-state plasmakoncentrationer av digoxin och nedsatt glykosidutsöndring observerades hos patienter som fick beta-acetyldigoxin och kemoterapibehandlingar innehållande cyklofosfamid, vinkristin och prednison med eller utan cytarabin eller prokarbazin. Steady-state digitoxinkoncentrationen verkade inte ändras. Därför kan övervakning av plasmadigoxinnivåer behövas hos patienter som får liknande kombinationskemoterapi. Digitoxin kan vara ett alternativ till dessa patienter.

Gentamicin: En *in vitro*-interaktionsstudie mellan gentamicin och cytarabin visade att cytarabin motverkar gentamycins aktivitet mot *K. pneumoniae*. Om patienter som får cytarabin och behandlas med gentamicin för en *K. pneumoniae* infektion inte visar en snabb terapeutisk respons, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

Metotrexat: Intravenöst cytarabin som ges samtidigt som intratekalt metotrexat kan öka risken för svåra neurologiska biverkningar såsom huvudvärk, parafys, koma och stroke-liknande anfall (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Cytarabin är känt för att vara teratogent i vissa djurarter. Användningen av cytarabin till kvinnor som är eller som kan bli gravida ska endast ske efter noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker.

På grund av risken för missbildning med cytostatikabehandling, i synnerhet under första trimestern, ska patienter som är eller kan tänkas bli gravida under cytarabinbehandlingen informeras om riskerna för fostret och lämpligheten med att fullfölja graviditeten. Det finns en tydlig, men betydligt lägre risk om behandlingen påbörjas i andra eller tredje trimestern. Även om friska spädbarn har fötts av patienter behandlade under alla tre trimestrar, bör dessa spädbarn följas upp. Män och kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter behandling.

Amning:

Cytarabin ska inte ges till mödrar som ammar. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och eftersom det finns en stor risk för allvarliga biverkningar av cytarabin hos ammade spädbarn, bör ett beslut fattas om amningen eller läkemedelsbehandlingen ska avbrytas, med hänsyn taget till betydelsen av läkemedlet för modern.

Fertilitet:

Inga formella fertilitetsstudier har utförts. Onormala spermiehuvuden har dock observerats hos möss vid cytarabinbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabin har ingen effekt på intellektuella funktioner eller psykomotoriska färdigheter.

Dock kan patienter som får kemoterapi ha en nedsatt förmåga att köra bil eller använda maskiner och bör varnas för risken och rådats att undvika sådana arbetsuppgifter om de påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen (se även avsnitt 4.4)

De vanligaste biverkningar innefattar illamående, kräkningar, diarré, feber, utslag, anorexi, inflammation eller sår i mun och anus, försämrad leverfunktion.

Blodet och lymfsystemet:

Eftersom cytarabin verkar benmargssupprimerande är anemi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastos och minskat antal retikulocyter förväntade biverkningar. Svårighetsgraden av dessa reaktioner är dos- och regimberoende. Cellulära förändringar i benmärgsmorfologin och perifera utstrykningar kan förväntas.

Infektioner och infestationer:

Infektioner var som helst i kroppen orsakade av virus, bakterier, svamp, parasiter eller saprofyter kan bero på cytarabin eller på en kombination med andra immunosuppressiva läkemedel, efter doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan även vara svåra och ibland dödliga.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ett cytarabinsyndrom har beskrivits. Det karaktäriseras av feber, myalgi, skelettsmärta, tidvis bröstsmärta, makulopapulösa utslag, konjunktivit och allmän sjukdomskänsla (malaise). Det uppstår vanligen 6-12 timmar efter läkemedelsbehandlingen. Kortikosteroider har visat sig vara fördelaktiga för att behandla eller förebygga syndromet. Om symtomen är allvarliga nog att behandling anses nödvändig, ska kortikosteroider övervägas såväl som fortsatt behandling med cytarabin.

Rapporterade biverkningar listas nedan utifrån MedDRAs organklassificering samt frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningstabell	
Infektioner och infestationer:	
Mycket vanliga	Sepsis, pneumoni, infektion ^a
Ingen känd frekvens	Cellulit vid injektionsstället, leverabscess
Blod och lymfsystemet:	
Mycket vanliga	Immunsuppression, trombocytopeni, anemi, megaloblastos, leukopeni, minskat retikulocytvärde
Immunsystemet:	
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion, allergiskt ödem
Metabolism och nutrition:	
Vanliga	Hyperurikemi
Ingen känd frekvens	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet:	
Ingen känd frekvens	Neurotoxicitet, neurit, yrsel, huvudvärk
Ögon:	
Ingen känd frekvens	Konjunktivit ^b
Hjärtat:	
Mycket sällsynta	Arytmi
Ingen känd frekvens	Perikardit, sinusbradykardi
Blodkärl:	
Ingen känd frekvens	Tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Ingen känd frekvens	Dyspné, orofaryngal smärta
Magtarmkanalen:	
Mycket vanliga	Stomatit, sårbildning i munnen, analsår, anal inflammation, diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
Vanliga	Dysfagi

Mindre vanliga	Pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit
Ingen känd frekvens	Pankreatit, esofagala sår, esofagit
Lever och gallvägar:	
Mycket vanliga	Störd leverfunktion
Ingen känd frekvens	Gulsot
Hud och subkutan vävnad:	
Mycket vanliga	Alopeci, utslag
Vanliga	Sår
Ingen känd frekvens	Hand-fotsyndrom, urtikaria, klåda, Carney-komplex, Neutrofil ekrin hidradenit, Aurikulärt erytem (Ara-C ear)
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Mycket vanliga	Cytarabin-syndrom
Njurar och urinvägar:	
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion, urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Mycket vanliga	Feber
Ingen känd frekvens	Bröstmärta, reaktion vid injektionsstället ^c
Undersökningar:	
Mycket vanliga	Avvikande benmärgsbiopsi, avvikande blodprov
^a kan vara mild, men kan också vara svår och ibland livshotande	
^b kan uppstå med utslag och kan blöda vid högdosbehandling	
^c smärta och inflammation vid subkutan injektionsställe	

Biverkningar rapporterade i samband med högdosbehandling (se avsnitt 4.4) listas i följande tabell:

Biverkningstabell (högdosbehandling)	
Infektioner and infestationer:	
Ingen känd frekvens	Leverabscess, sepsis
Psykiska störningar:	
Ingen känd frekvens	Personlighetsförändringar ^a
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga	Cerebral dysfunktion, cerebellär dysfunktion, somnolens
Ingen känd frekvens	Koma, anfall, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati
Ögon:	
Mycket vanliga	Hornhinnepåverkan
Hjärtat:	

Ingen känd frekvens	Kardiomyopati ^b
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Mycket vanliga	Akut andnödssyndrom, lungödem
Magtarmkanalen:	
Vanliga	Nekrotiserande kolit
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal nekros, magsår, pneumatosis intestinalis, peritonit
Lever och gallvägar:	
Ingen känd frekvens	Leverkada, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad:	
Vanliga	Hudexfoliering
^a Personlighetsförändring rapporterades i samband med cerebral och cerebellär dysfunktion.	
^b Med påföljande död.	

Övriga biverkningar

En diffus intestinal pneumonit utan tydlig orsak som kan ha berott på cytarabin har rapporterats hos patienter som behandlats med experimentella intermediära cytarabindoser (1 g/m²) med och utan andra hämoterapeutiska läkemedel (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Ett syndrom med plötslig andnöd, snabbt försämrat lungödem och i röntgen tydlig hjärtförstoring har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin vid användning vid leukemi-återfall. Dödlig utgång har rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet:

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symptom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad uppmärksamhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsigheit, yrsel, koma, kramper etc. hos 8-37% av de behandlade patienterna. Incidensen hos äldre (>55 år) kan vara ännu högre. Andra predisponerande faktorer är nedsatt lever- och njurfunktion, tidigare CNS-behandling (t ex strålbehandling) och alkoholmissbruk. CNS-störningarna är i de flesta fall reversibla.

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som högdos intravenöst kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos.

Magtarmkanalen:

Framförallt vid behandling med högdos cytarabin kan flera allvarliga reaktioner uppkomma vid sidan av vanliga symptom. Intestinal perforation eller nekros av ileus och peritonit har rapporterats.

Leverbölder, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk ventrombos) och pankreatit har observerats efter högdosbehandling.

Övrigt

Rabdomyolys, amenorré och azoospermi har rapporterats vid högdosbehandling med cytarabin.

Intratekal användning

Cytarabin rekommenderas inte för intratekal användning. Men följande biverkningar har rapporterats för sådan användning: Förväntade systemiska reaktioner såsom benmargssuppression, illamående, kräkningar. Ibland svår ryggradstoxicitet som kan leda till tetraplegi och parals, nekrotiserande encefalopati med eller utan anfall, blindhet samt andra enstaka neurotoxiciteter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot. Rekommenderad behandling vid överdos: Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmargssuppression med blod- eller trombocytransfusion och antibiotika vid behov. Doser på 4,5 g/m² genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme 12 gånger har orsakat en oacceptabel ökning av irreversibel toxicitet i centrala nervsystemet och död.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum, pyrimidinanalog, ATC-kod: L01BC01

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, är ett antineoplastiskt medel som hämmar syntesen av deoxiribonukleinsyra. Den har också antivirala och immunsuppressiva egenskaper. Detaljerade studier av mekanismen för cytotoxicitet *in vitro* tyder på att den primära effekten av cytarabin är hämning av deoxycytidinsyntes, men hämningen av cytidylkinaser och införlivandet av föreningen i nukleinsyror kan också spela en roll i dess cytostatiska och cytocidala mekanismer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. Efter intravenös administrering till människa utsöndras endast 5,8% av den administrerade dosen oförändrat i urinen inom 12-24 timmar, 90% av dosen utsöndras som den deaminerade produkten. Cytarabin tycks metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern och kanske via njurarna. Efter enstaka höga intravenösa doser sjunker nivåerna i blodet till omätbara nivåer inom 15 minuter

i de flesta patienter. Vissa patienter har obevisbara halter av cirkulerande läkemedel så tidigt som 5 minuter efter injektion.

Halveringstiden för läkemedlet är 10 minuter.

Högdos cytarabin ger maximala plasmanivåer som är 200 gånger högre än vad som observerats med konventionella doser. Den maximala plasmanivån av den inaktiva metaboliten ARA-U observeras efter bara 15 minuter vid högdosbehandling. Renalt clearance är långsammare med högdos cytarabin än med konventionella doser cytarabin. Efter höga doser, 1-3 g/m² cytarabin intravenös infusion, har nivåer på cirka 100-300 ng/ml i cerebrospinalvätskan (CSF) uppnåtts.

Maximala plasmanivåer uppnås cirka 20-60 minuter efter subkutan administrering. Vid jämförbara doser är de betydligt lägre än de plasmanivåer som uppnås efter intravenös administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cytarabin är embryotoxisk och teratogen när det ges i kliniskt relevanta doser till gnagare under organogenesen. Det rapporteras att cytarabin orsakar utvecklingstoxicitet, såsom skador på hjärnan under utveckling, när det ges under den peri- och postnatale perioden,

Cytarabin är mutagen och klastogen och orsakar malign transformering av gnagarceller *in vitro*.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar med cytarabin är inkompatibla med olika läkemedel, t ex karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluorouracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison natriumsuccinat, insulin, metylprednisolon natriumsuccinat, nafacillin natrium, oxacillin natrium, penicillin G-natrium (bensylpenicillin), metotrexat, prednisolonsuccinat.

Dock beror blandbarheten på flera faktorer (t ex koncentrationen av läkemedlet, spädningsmedel, pH, temperatur). Specialiserade referenser bör konsulteras för specifik information om kompatibilitet.

Detta läkemedel får ej blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter första öppnandet:

Efter öppnandet ska produkten användas omedelbart.

Hållbarhet efter utspädning:

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats för 8 dagar under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 15 °C - 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 1 ml,

Injektionsvätskan fylls i en 2 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi och en grön "flip-off" kapsyl i aluminium.

För 5 ml,

Injektionsvätskan fylls i en 5 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi och en blå "flip-off" kapsyl i aluminium.

För 10 ml,

Injektionsvätskan fylls i en 10 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi och en röd "flip-off" kapsyl i aluminium.

För 20 ml,

Injektionsvätskan fylls i en 20 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi och en gul "flip-off" kapsyl i aluminium.

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska med 1 ml, 5 ml, 10 ml eller 20 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Cytarabin är endast avsett för intravenös eller subkutan injektion.

Den utspädda lösningen ska vara klar, färglös utan synliga partiklar.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering, när lösning och behållare så medger.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Cytarabin kan spädas med sterilt vatten för injektioner, glukos 50 mg/ml infusionsvätska eller natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska.

Studien på utspädningskompatibilitet har utförts i infusionspåsar av polyolefin.

Fysikalisk-kemisk stabilitet av cytarabin har visats vid koncentrationer på 0,04-4 mg/ml.

Om kristallisering uppstår till följd av exponering för låga temperaturer, lös upp kristallerna genom att värma injektionsflaskorna till 55 °C under högst 30 minuter och skaka tills kristallerna är upplösta. Låt svalna till rumstemperatur före användning.

Efter öppnande skall innehållet i varje flaska användas omedelbart och ej lagras.

Infusionsvätskor som innehåller cytarabin bör användas omedelbart.

Riktlinjer för hantering av cytostatika

Administrering:

Bör administreras av eller under direkt överinseende av en kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska cancerläkemedel.

Beredning (riktlinjer):

1. Kemoterapeutiska läkemedel bör endast beredas för administration av personal som utbildats i säker hantering av preparatet.
2. Arbetsmoment som utspädning och överföring till spruta skall endast utföras inom avsett område.
3. Den personal som utför dessa arbetsmoment bör ha tillräckligt skydd av kläder, handskar och ögonskydd.
4. Gravid personal uppmanas att inte hantera cytostatika.

Kontaminering:

- a. I händelse av kontakt med hud eller ögon bör det kontaminerade området tvättas med rikliga mängder vatten eller koksaltlösning. En mild kräm kan användas för att behandla den övergående svedan på huden. Läkare bör uppsökas om ögonen drabbats.
- b. I händelse av spill bör personalen ta på handskar och torka upp det utspillda materialet med en svamp som ska finnas i avsett område för detta ändamål. Skölj området två gånger med vatten. Lägg alla lösningar och svampar i en plastpåse och förslut den.

Destruktion:

Sprutor, behållare, absorberande material, lösning och annat kontaminerat material ska placeras i en tjock plastpåse eller annan ogenomtränglig behållare och brännas i 1100 °C.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45817

9 **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
2012-08-16/2017-05-10

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**
2026-03-16