

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabin Hikma 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 100 mg cytarabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut leukemi hos barn och vuxna.

Högdos: Akut leukemi refraktär mot cytarabin i normal dos. Akut leukemi refraktär mot tidigare cytostatika och/eller radioterapibehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Cytarabin Hikma bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast generella rekommendationer kan ges, då akut leukemi idag så gott som uteslutande behandlas med cytostatikakombinationer, där 2–5 olika preparat ingår. Behandlingen ges i upprepade kurer, där de bästa resultaten erhållits i cytostatikakombinationer, där Cytarabin Hikma ges i 7–10 dagar.

Normaldos: Induktionsbehandling hos tidigare obehandlade patienter under 60 år:

100 mg/m²/dygn som *kontinuerlig infusion* under 7 dagar, alternativt 100 mg/m² var 12:e timme som *intravenös bolusinjektion*, alternativt *subkutan injektion* under 7 dagar.

Högdos: Cytarabin Hikma ges som singelpreparat, 2–3 g/m² i *intravenös infusion* över 1–3 timmar var 12:e timme. Behandlingen ges 2–6 dagar. En totaldos av 36 g/m²/behandlingstillfälle bör ej överskridas.

Underhållsbehandling: Singelbehandling: 200 mg/m² som *kontinuerlig infusion* i 5 dagar.

I kombinationsbehandling: 50 mg/m² *subkutan* var 12:e timme i 5 dagar. Kuren upprepas om möjligt med 4 veckors intervall. Underhållsbehandling bör, beroende på intensiteten, pågå i minst 1 år.

Behandlingskontroll

Under den initiala behandlingsperioden bör den perifera blodbilden kontrolleras dagligen. Dessutom är täta kontroller av benmärgsutseendet av största betydelse för ett riktigt handhavande av behandlingen. Periodiska kontroller av lever- och njurfunktion bör utföras.

Patientens serumnivåer av urinsyra skall kontrolleras och stigande värden behandlas.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anemi, leukopeni och trombocytopeni av icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), såvida inte nyttan överväger riskerna.

Degenerativa och toxiska encefalopatier, särskilt efter användning av metotrexat eller behandling med joniserande strålning.

Under graviditet ska cytarabin endast administreras på strikt indikation, där nyttan av läkemedlet för modern ska vägas mot möjliga risker för fostret.

4.4 Varningar och försiktighet

Cytarabin är en potent benmargshämmare. Behandlingen bör inledas med försiktighet hos patienter med läkemedelsinducerad benmargssuppression. Undersökningar av benmärgen bör utföras regelbundet efter att blaster har försvunnit från perifert blod.

Resurser bör finnas tillgängliga för hantering av potentiellt livshotande komplikationer p g a benmargssuppression (infektion orsakad av granulocytopeni, andra komplikationer orsakade av nedsatt immunförsvar och blödning sekundärt till trombocytopeni).

Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Anafylaxi som resulterat i akut hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Cytarabin har påvisats vara karcinogent hos djur. Detta bör beaktas vid utformning av patienters långtidsbehandling.

När läkemedelsinducerad benmärgsdepression har resulterat i trombocytantal under $50 \times 10^9/\text{liter}$ eller antalet neutrofiler/neutrofila granulocyter under $1,0 \times 10^9/\text{liter}$, ska behandlingen avbrytas eller modifieras. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter att behandling avbrutits och nå lägsta punkt efter fem till sju dagar. Om indicerat sätts behandlingen in igen vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (i efterföljande benmärgsundersökningar). Patienter vars läkemedel är utsatt tills normala perifera blodvärden uppnås kan slippa kontroll.

När intravenösa doser ges snabbt blir patienten ofta illamående och kan få kräkningar (upp till flera timmar) efteråt. Detta problem tenderar att blir mindre när läkemedlet infunderas.

Till patienter med nedsatt leverfunktion bör cytarabin administreras med försiktighet och med en reducerad dos. Vid nedsatt njurfunktion brukar en dosreduktion dock inte vara nödvändig.

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

Abdominal ömhet (peritonit) och kolit med ockult fekal 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-kirurgisk medicinsk behandling.

Fördröjd progressiv uppåstigande paralyt som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloisk leukemi efter intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

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 ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Högdosbehandling

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.

Risken för CNS-biverkningar är större hos patienter som tidigare fått CNS-behandling i form av cytostatika intratekalt eller via strålning, varför dosen 2 g/m² vid varje dostillfälle ej bör överskridas. Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas, då grav respiratorisk insufficiens rapporterats.

Allvarlig och ibland fatal pulmonell toxicitet, "respiratoriskt distress-syndrom" och lungödem har förekommit efter högdosbehandling med cytarabin.

Fall av kardiomyopati som lett till dödsfall har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid vid förberedelse för benmärgstransplantation.

Reversibla skador på kornea och hemorragisk konjunktivit kan förebyggas eller minskas genom insättning av ögondroppar med kortikosteroider.

Hyperuremi kan förekomma sekundärt till lymf av neoplastiska celler. Serumnivåer av urinsyra bör monitoreras.

Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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.

Digoxin:

Absorption av oralt givet digoxin kan reduceras vid samtidig kombinationsterapi med cytostatika (inklusive kombinationer med cytarabin). Detta kan möjligen orsakas av en tillfällig påverkan på gastrointestinalkanalens slemhinna.

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.

Flucytosin:

Flucytosin ska inte ges tillsammans med cytarabin då den terapeutiska effekten av flucytosin uteblir under sådan behandling.

Immunosuppressiva medel:

På grund av cytarabin Hikmas immunosuppressiva verkan kan virala, bakteriella, svamp, parasit eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen vara förknippade med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunosuppressiva medel efter immunosuppressiva doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan bli svåra och i vissa fall livshotande.

Metotrexat:

Det finns bevis för farmakodynamisk interaktion mellan metotrexat och cytarabin som leder till encefalopati.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Cytarabin är känt för att vara teratogent i vissa djurarter. Användningen av Cytarabin Hikma till kvinnor som är (speciellt under första trimestern) eller som kan bli gravida ska endast ske efter noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker.

Män och kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

Amning: Uppgift saknas om cytarabin passerar över i modersmjölk. Detta läkemedel ska inte ges till mödrar som ammar.

Fertilitet: Inga fertilitetsstudier har utförts för att fastställa reproduktionstoxiciteten hos cytarabin. Gonadsuppression som leder till amenorré eller azoospermi kan förekomma hos patienter som behandlas med cytarabin, särskilt i kombination med alkylerande läkemedel. I allmänhet tycks dessa effekter vara relaterade till dos och behandlingens längd, och kan vara irreversibla. Eftersom cytarabin har en mutagen potential som kan inducera kromosomskador i spermier hos människa, ska män som genomgår behandling med cytarabin och deras partner informeras om att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med kemoterapi kan dock ha nedsatt förmåga att framföra fordon eller använda maskiner och bör varnas för risker och rådas att undvika sådana uppgifter om de har påverkats.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med cytarabinbehandling:

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar av cytarabin är dosberoende. Vanligast är gastrointestinala biverkningar. Cytarabin är toxiskt för benmärgen och ger hematologiska biverkningar. Svår och ibland fatal CNS-, gastrointestinal och pulmonell toxicitet (skiljer sig från de som ses med konventionell behandlingsregim med cytarabin) har rapporterats efter några experimentella dosscheman för cytarabin. Dessa reaktioner inkluderar reversibel toxisk påverkan på hornhinnan, cerebral och cerebellär dysfunktion (vanligtvis reversibel), somnolens, konvulsion, svårartad gastrointestinal ulceration, inklusive pneumatosis cystoides intestinalis vilket kan leda till peritonit, sepsis, leverabcess

och lungödem.

Blodet och lymfsystemet:

Vanliga Anemi, megaloblastos, leukopeni, trombocytopeni.

Sällsynta Minskat antal reticulocyter.

Ingen känd frekvens Neutropeni, febril neutropeni.

Metabolism och nutrition:

Vanliga Anorexi, hyperurikemi.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga Vid högdos ses dosrelaterad cerebellär eller cerebral påverkan med försämrade medvetandenivå, dysartri, nystagmus.

Mindre vanliga Huvudvärk, yrsel, perifer neuropati, paraplegi vid intratekal administrering, neurit eller neural toxicitet och smärta.
Vid höga doser kan det förekomma dosrelaterad ataxi, dysdiadokokinesi, personlighetsförändringar, somnolens och koma.

Sällsynta Quadriplegi och paralysis, framför allt i samband med intratekal administrering.

Ögon:

Vanliga Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, sveda, synstörningar, ökad tårproduktion), keratit.

Hjärtat:

Mindre vanliga Perikardit.

Mycket sällsynta Arytmi.

Ingen känd frekvens sinus bradykardi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga Dyspné, halsont.

Magtarmkanalen:

Vanliga Dysfagi, magsmärta, illamående, kräkningar, diarré, oral/anal inflammation och ulceration.

Mindre vanliga Esofagit, sårbildning i matstrupe, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit och gastrointestinal blödning.

Njurar och urinvägar:

Vanliga Njurfunktionsnedsättning, urinretention.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga	Reversibla hudbiverkningar som erytem, utslag, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci.
Mindre vanliga	Sårbildning, lentigo, hudsår, pruritus, brännande smärta i handflator och fotsulor.
Sällsynta	Utslag beroende på neurit eller neural toxicitet, fräknar, blödning från huden.
Mycket sällsynta	Neutrofil ekkrin hidradenit.
Ingen känd frekvens	Neutrofil ekrin hidradenit, Aurikulärt erytem (Ara-C ear)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Mindre vanliga	Myalgi, ledsmärta.
<i>Infektioner och infestationer:</i>	
Mindre vanliga	Sepsis (immunosuppression), pneumoni.
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Vanliga	Feber, tromboflebit.
Mindre vanliga	Cellulit vid injektionsstället.
Sällsynta	Irritation vid injektionsstället, bröstsmärta, blödning från slemhinnan.
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga	Reversibel leverpåverkan med enzymstegring.
Sällsynta	Ikterus.
Ingen känd frekvens	Hyperbilirubinemi

En cytarabinreaktion (immunoallergisk effekt) karaktäriseras av feber, myalgi, bensmärta, skelettsmärta, ibland bröstsmärta, exantem, makulopalulöst utslag, konjunktivit, illamående och sjukdomskänsla. Den uppkommer vanligtvis 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan ges för att behandla eller förebygga detta syndrom. Om de är effektiva kan behandling med cytarabin fortsätta.

Biverkningar orsakade av högdosbehandling med cytarabin, förutom de som förekommer vid konventionella doser inkluderar:

Blodet och lymfsystemet:

Svår pancytopeni som kan pågå 15–25 dagar tillsammans med svårare benmärgsaplasi än vad som observerats vid konventionella doser.

Centrala och perifera nervsystemet:

Höga doser cytarabin kan ge symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad vakenhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, somnolens, yrsel, koma, kramper och även andra symtom hos 8–37 % av behandlade patienter. Incidensen hos äldre patienter (> 55 år) kan vara ännu högre. Andra predisponerande

faktorer är nedsatt lever- och njurfunktion, tidigare CNS-behandling (t.ex. strålbehandling) och alkoholmissbruk. CNS-störningar är i de flesta fall reversibla.

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som hög dos intravenöst, kombineras med annan CNS-toxisk behandling, t.ex. strålbehandling eller hög dos med ett cytotoxiskt medel.

Ögon:

Reversibla skador på kornea och hemorragisk konjunktivit har beskrivits (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen:

Framförallt vid behandling med höga doser cytarabin kan svårare reaktioner förekomma, förutom de vanliga symtomen. Tarmperforation eller nekros med ileus och peritonit har rapporterats. Pankreatit har också observerats efter högdosbehandling.

Lever och gallvägar:

Leverabscesser, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom (levervenstrombos), pankreatit har observerats efter högdosbehandling.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Kliniska symtom som förekommer vid lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt vid högdosbehandling. Reaktionen orsakas troligen av en alveolär kapillär skada. Det är svårt att bedöma frekvenserna (angiven som 10–26 % i olika publikationer), eftersom patienterna vanligtvis befunnit sig i recidiv där andra faktorer kan bidra till denna reaktion.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Amenorré och azoospermi.

Övriga:

Kardiomyopati och rabdomyolys har rapporterats efter behandling med cytarabin. Ett fall av anafylaxi som resulterat i hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Hyperuremi kan förekomma sekundärt till lymf av neoplastiska celler (se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av cytarabin. Cytarabin-behandlingen avbryts och behandling för att minska effekten av den påföljande benmärgsdepressionen inleds, inklusive transfusionen av helblod eller trombocyter och antibiotika om så krävs.

Tolv doser på 4,5 g/m² genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme inducerar irreversibel och fatal CNS-toxicitet.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Cytarabin (ara-C) är en syntetisk analog till nukleosiden deoxycytidin. Cytarabin är fasspecifikt, hämmar DNA-syntesen och har en cytostatisk eller cytocid verkan på celler och DNA-virus. Ingen korsresistens har påvisats mellan cytarabin och andra cytostatika.

Högdosbehandling med Cytarabin Hikma används för behandling av leukemi där en relativ cytarabinresistens utvecklats vid normaldos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter upptag i leukemicellerna fosforyleras cytarabin till cytarabin-trifosfat. Den kliniska effekten är bättre efter subkutan injektion och kontinuerlig infusion än efter intravenös bolusinjektion. Cytarabin har en proteinbindningsgrad av cirka 15%, en distributionsvolym av 0,7 liter/kg och ett clearance av cirka 40 ml/min/kg. Efter intravenös injektion metaboliseras cytarabin till uridinarabinosid främst av hepatiska, gastrointestinala och leukocytdeaminaser. Halveringstiden i plasma är cirka 1,5 timme. Eftersom cytarabin metaboliseras snabbt, tolereras högre totaldoser vid snabb intravenös injektion än vid infusion. Av en administrerad dos utsöndras 5–8% i oförändrad form och 90–95% som inaktiva metaboliter via urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

Saltsyra (för pH-justering).

Natriumhydroxid (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Flera läkemedel har rapporterats vara icke blandbara med cytarabin. Cytarabin Hikma skall därför ej blandas med andra läkemedel än de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Ljuskänsligt, förvaras i ytterkartongen.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda produkten användas omedelbart och skall inte förvaras längre än 12 timmar vid högst 25°C i skydd för ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst glas (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi.

5x1 ml, 1x10 ml och 1x20 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cytarabin Hikma kan blandas med Natriumklorid injektionsvätska/infusionsvätska 9 mg/ml, Glukos infusionsvätska 50 mg/ml och Ringer infusionsvätska.

Om en utfällning har bildats som ett resultat av exponering för låg temperatur löses den upp genom uppvärmning till 55°C under högst 30 minuter och skakas till utfällningen har lösts upp. Låt svalna före användning.

Spill, förorenat material samt kasserade läkemedel skall uppsamlas och omhändertas enligt lokala instruktioner.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11671

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1992-11-13 / 2007-11-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-26