

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabine Accord 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 20 mg cytarabin.

Varje injektionsflaska med 2 ml lösning innehåller 40 mg cytarabin.

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 100 mg cytarabin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

pH: 7,0 till 9,5

Osmolaritet: Cirka 300 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För induktion av remission vid akut myeloisk leukemi hos vuxna och för andra akuta leukemier hos vuxna och barn inklusive profylax och behandling av CNS-engagemang (meningeal leukemi).

4.2 Dosering och administreringssätt

Cytarabine Accord är avsett för intravenös, intramuskulär, subkutan och intratekal användning.

Subkutan injektion tolereras generellt väl och kan rekommenderas för underhållsbehandling.

Cytarabine Accord kan spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor, glukos för intravenös infusion eller natriumklorid för intravenös infusion.

Behandling med cytarabin bör inledas av eller ske i samråd med en läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast allmänna rekommendationer kan ges då akut leukemi så gott som uteslutande behandlas med cytostatikakombinationer.

Dosrekommendationer kan ges efter kroppsvikt (mg/kg) eller efter kroppsyta (mg/m²).

Dosrekommendationen kan omvandlas från att baseras på kroppsvikt till att baseras på kroppsyta med hjälp av nomogram.

Remissionsinduktion:

Kontinuerlig behandling: Den vanliga dosen vid leukemi är 2 mg/kg/dag som en snabb intravenös injektion dagligen under tio dagar. Om varken terapeutiskt svar eller toxicitet har observerats efter

10 dagar kan dosen ökas till 4 mg/kg/dag tills ett terapeutiskt svar eller toxicitet ses. Nästan alla patienter kan fortsätta tills toxicitet uppträder med dessa doser.

Alternativt kan 0,5 till 1 mg/kg/dag infunderas dagligen under 1-24 timmar i 10 dagar, och då med en hastighet på 2 mg/kg/dag tills toxicitet observeras. Fortsätt tills toxicitet uppträder eller remission uppnås. Resultat från infusioner på en timme har varit tillfredsställande hos de flesta patienter.

Intermittent behandling: Cytarabin kan ges som intermittenta intravenösa doser på 3-5 mg/kg dagligen 5 dagar i rad. Denna behandlingskur kan upprepas efter en viloperiod på 2 till 9 dagar och upprepas tills terapeutiskt svar eller toxicitet uppträder.

Tecken på benmärgsförbättring har rapporterats 7-64 dagar (genomsnitt 28 dagar) efter att behandlingen påbörjats.

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

Cytarabin 100-200 mg/m²/24 timmar som kontinuerlig infusion under 5-7 dagar ensamt eller i kombination med andra cytostatika inklusive exempelvis en antracyklin har använts. Ytterligare cykler kan administreras i intervall om 2-4 veckor, tills remission eller oacceptabla biverkningar uppträder.

Underhållsbehandling: Doser på 1 mg/kg kan ges intravenöst eller subkutant, en eller två gånger per vecka, för att bibehålla remission.

Cytarabin har också administrerats i doser om 100-200 mg/m² som kontinuerlig infusion under 5 dagar med en månads mellanrum, som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika.

Intratekalt

Doser mellan 5 och 30 mg/m² kroppsytta har administrerats.

Vid behandling av meningeal leukemi ges vanligtvis en dos på 30 mg/m² kroppsytta en gång var 4:e dag tills fynden i cerebrospinalvätska är normala, följt av en ytterligare dos. Injektions ska ges långsamt. Se avsnitt 4.8.

Högdos:

Cytarabin kan, under strikt medicinsk bevakning, ges som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika, **2-3 g/m²**, som intravenös infusion under 1-3 timmar var 12:e timme i 2-6 dagar (totalt 12 doser per cykel). Den totala dosen ska inte överskrida **36 g/m²**. Behandlingscyklernas frekvens beror på behandlingssvaret och på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Se även försiktighet (avsnitt 4.4) för när behandlingen måste avbrytas.

Pediatrika patienter:

Barn tycks tolerera högre doser än vuxna och, om dosintervall anges, ska barn få den högre dosen och vuxna den lägre.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Dosen ska reduceras.

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

Äldre patienter:

Högdosbehandling av patienter > 60 år bör endast ges efter noggrann risk-nytta-värdering. Det finns ingen information som tyder på att en dosförändring är motiverad till äldre. Eftersom äldre patienter inte tolererar läkemedelstoxicitet lika bra som yngre patienter ska särskilt läkemedelsinducerad leukopeni, trombocytopeni och anemi beaktas, och lämplig stödjande behandling sättas in om det är indicerat.

Administreringssätt:

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cytarabin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anemi, leukopeni och trombocytopeni med icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), om inte fördelarna överväger riskerna.

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

Under graviditet ska cytarabin bara administreras på strikt indikation, där fördelarna av läkemedlet för modern ska vägas mot de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bara läkare med erfarenhet av kemoterapi vid cancer ska använda cytarabin.

Cytarabin måste användas med yttersta försiktighet till patienter som nyligen fått strålbehandling eller andra cytotoxiska medel.

Cytarabin får endast användas med försiktighet under överinseende av en specialiserad onkologimottagning som har utrustning för att regelbundet övervaka de kliniska biokemiska och hematologiska effekterna under och efter administrering.

Cytarabin är en potent benmargshämmare; svårighetsgraden beror på läkemedelsdosen och administreringsschemat. Behandlingen bör inledas med försiktighet hos patienter med befintlig läkemedelsinducerad benmargssuppression. Patienter som får detta läkemedel måste hållas under noggrann medicinsk övervakning och under induktionsbehandlingen ska antalet leukocyter och trombocyter kontrolleras dagligen. Kontroller av benmärgen bör utföras ofta efter att blaster har försvunnit från perifert blod. Det måste finnas utrustning för hantering av komplikationer, eventuellt livshotande benmargssuppression (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni).

Patienter som får cytarabin måste monitoreras noggrant. Täta kontroller av antalet trombocyter och leukocyter är obligatoriskt. Gör ett uppehåll eller ändra behandlingen när läkemedelsinducerad benmargssuppression har resulterat i ett trombocytantal under 50 000 eller polymorfonukleära leukocyter under 1 000/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta värden efter läkemedelsfria intervall på 12 till 24 dagar. Om så är indicerat kan behandlingen återupptas vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (vid efterföljande benmärgskontroller). Patienter vars behandling avbrutits tills "normala" perifera blodvärden uppnåtts kan slippa kontroll.

Efter 5 dagars kontinuerliga infusioner eller akuta injektioner av 50 mg/m² till 600 mg/m², följer hämning av vita blodkroppar ett bifasiskt förlopp. Oavsett initialt antal, dosnivå eller schema, finns en initial minskning som börjar de första 24 timmarna med nadir dag 7-9. Detta följs av en kortvarig ökning som når maxvärde runt dag 12. En andra och större minskning når nadir vid dag 15-24. Därefter följer en snabb ökning till över baseline under de följande 10 dagarna. Trombocythämning är märkbar efter 5 dagar och maximal hämning uppstår mellan dag 12 och 15. Därefter följer en snabb ökning till över baseline under de följande 10 dagarna.

Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Ett fall av anafylaxi som resulterade i akut hjärt- och andningsstillstånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Benmärg samt lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med cytarabin.

Det har konstaterats att den mänskliga levern avgiftar en betydande del av administrerat cytarabin. Framför allt är det mer sannolikt att patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion drabbas av CNS-toxicitet efter behandling med höga doser cytarabin. Använd läkemedlet med försiktighet och med reducerad dos till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosminskning verkar dock inte vara nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas eftersom svår andningsinsufficiens har rapporterats.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabin inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lyses 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.

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

Cytarabin har visat sig vara mutagen och karcinogen hos djur. Risken för ovan angivna biverkningar bör hållas i minnet då en långsiktig behandling av patienten planeras.

Abdominal ömhet (peritonit) och guajakpositiv kolit, 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 uppåstigande paralytisk som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloid leukemi efter intratekal och intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

Immunsuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet

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 ska undvikas hos patienter som får cytarabin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Högdosbehandling:

Risken för CNS-biverkningar ökar om högdos cytarabin ges i kombination med annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi.

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, "respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna" och lungödem har förekommit efter högdosbehandling med cytarabin.

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

Pediatrisk population

Säkerheten för spädbarn har inte fastställts.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digoxin

Reversibel minskning av steady-state plasmakoncentrationer av digoxin och nedsatt glykosidutsöndring observerades hos patienter som fick beta-acetyldigoxin och kemoterapibehandlingar innehållande cyklofosamid, vinkristin och prednison med eller utan cytarabin eller prokarbazin. Begränsade data tyder på att omfattningen av absorption av digoxin i magtarmkanalen inte i någon större omfattning påverkas av samtidig administrering av kombinationskemoterapier som är kända för att minska absorption av digoxin. 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 indikerar att cytarabin kan motverka gentamicinaktiviteten mot *Klebsiella pneumoniae*. Om patienter som får cytarabin och behandlas gentamicin för en *K pneumoniae*-infektion inte visar ett snabbt terapeutisk svar, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

5-fluorocytosin

5-fluorocytosin ska inte ges tillsammans med cytarabin eftersom den terapeutiska effekten av 5-fluorocytosin uteblir under sådan behandling

Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel

På grund av cytarabins immunsuppressiva effekt kan virala, bakteriella, svamp, parasit eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen vara förknippade med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel efter immunsuppressiva doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan bli allvarliga och ibland ha dödlig utgång.

Cytotoxiska antibiotika:

Ökad toxicitet kan förekomma efter samtidig användning av cytarabin och idarubicin.

Metotrexat:

Det finns evidens för farmakodynamisk interaktion mellan metotrexat och cytarabin, med encefalopati som resultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst 6 månader efter behandling. Med tanke på att cytarabin har en mutagen potential som kan inducera kromosomskador i humana spermier ska män som genomgår cytarabinbehandling och deras partner rådats att använda ett effektivt preventivmedel under och i minst 3 månader efter behandling.

Graviditet

Cytarabin har visat sig 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 missbildningar vid cytotoxisk behandling, särskilt under den första trimestern, ska en patient som är eller kan blir gravid under behandling med cytarabin informeras om den

eventuella risken för fostret och lämpligheten om fortsatt graviditet. Det finns en tydlig, men betydligt mindre risk om behandlingen sätts in under den andra eller tredje trimestern. Även om friska spädbarn har fötts till patienter behandlade under graviditetens alla tre trimestrar, bör dessa spädbarn följas upp.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar av cytarabin hos ammande barn, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller fortsätta läkemedelsbehandlingen genom att beakta vikten av läkemedlet för modern.

Läkemedlet ska normalt inte administreras till mödrar som ammar.

Fertilitet

Fertilitetsstudier av reproduktionstoxicitet har inte utförts. Gonadhämning, vilket resulterar i amenorré eller azoospermi, kan förekomma hos patienter som får cytarabinbehandling, särskilt i kombination med alkyliserande medel. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingens längd och kan vara irreversibla (se avsnitt 4.8).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabine Accord har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock kan patienter som får kemoterapi ha en nedsatt förmåga att köra bil eller använda maskiner och ska varnas för risken och rådats att undvika sådana arbetsuppgifter om de påverkas.

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningarna inkluderar illamående, kräkningar, diarré, feber, utslag, anorexi, oral och anal inflammation eller sår och nedsatt leverfunktion.

Blodet och lymfsystemet: Eftersom cytarabin är en benmärgshämmare kan anemi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastos och minskat antal retikulocyter förväntas som en följd av administreringen. Svårighetsgraden av dessa reaktioner beror på dos och behandlingsschema. Cellulära förändringar i morfologin i benmärg och perifera utstryk kan förväntas.

Infektioner och infestationer	<u>Mindre vanliga:</u> Sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället <u>Ingen känd frekvens:</u> Pneumoni, leverabscess
Immunsystemet	<u>Ingen känd frekvens:</u> Anafylaxi, allergiskt ödem
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade (samt cyster och polyper)	<u>Mindre vanliga:</u> Lentigo
Blodet och lymfsystemet	<u>Vanliga:</u> Trombocytopeni, anemi, megaloblastos, leukopeni <u>Ingen känd frekvens:</u> Neutropeni, febril neutropeni

Metabolism och nutrition:	<u>Vanliga:</u> Anorexi, hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga:</u> Vid höga doser cerebellär eller cerebral påverkan med sänkt medvetandegrad, dysartri, nystagmus. <u>Mindre vanliga:</u> Huvudvärk, perifer neuropati och paraplegi vid intratekal administrering <u>Ingen känd frekvens:</u> Yrsel, neurit, neural toxicitet
Ögon	<u>Vanliga:</u> Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit, konjunktivit (kan uppträda med utslag)
Hjärtat	<u>Mindre vanliga:</u> Perikardit <u>Mycket sällsynta:</u> Arytmi <u>Ingen känd frekvens:</u> Sinusbradykardi
Blodkärl	<u>Ingen känd frekvens:</u> Tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga:</u> Dyspné, halsont
Magtarmkanalen	<u>Vanliga:</u> Dysfagi, illamående, kräkningar, diarré, oral och anal inflammation, buksmärta <u>Mindre vanliga:</u> Esofagit, sår i matstruben, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit <u>Ingen känd frekvens:</u> Pankreatit, gastrointestinal nekros
Lever och gallvägar	<u>Vanliga:</u> Reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer <u>Ingen känd frekvens:</u> Nedsatt leverfunktion, gulsot

Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga:</u> Reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci (högdosbehandling) <u>Mindre vanliga:</u> Sår, klåda <u>Ingen känd frekvens:</u> Fräknar, utslag, palmar-plantar erythrodysesthesia Neutrofil ekrin hidradenit Aurikulärt erytem (Ara-C ear)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mindre vanliga:</u> Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	<u>Vanliga:</u> Nedsatt njurfunktion, urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga:</u> Fever, tromboflebit vid injektionsstället <u>Ingen känd frekvens:</u> Bröstmärta och reaktion vid injektionsstället (smärta och inflammation vid subkutana injektionsställen)
Undersökningar	<u>Ingen känd frekvens:</u> Minskat antal retikulocyter, cellulära förändringar i morfologin i benmärg och perifera utstryk

Cytarabin (Ara-C) syndrom (immunoallergisk effekt):

Fever, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, exantem, konjunktivit och illamående kan uppkomma 6-12 timmar efter behandlingens start. Kortikosteroider kan användas som profylax och behandling. Om de är effektiva kan behandlingen med cytarabin fortsätta.

Efter intratekal användning

Centrala och perifera nervsystemet

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som högdos intravenöst, kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos eller metotrexat intratekalt eller vid administrering intratekalt med korta mellanrum eller vid doser över 30 mg/m². Efter intratekal behandling har nekrotiserande leukoencefalopati, benmärgsdepression, myelopati som leder till para- eller tetraplagi, paralys eller andra isolerade neutrotoxiciteter rapporterats.

Ögon

Blindhet.

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Huvudvärk, feber och/eller andra symtom på araknoidit.

Biverkningar till följd av högdos cytarabinbehandling, förutom de som ses med konventionella doser omfattar:

Allvarlig och ibland dödlig CNS-, gastrointestinal och pulmonell toxicitet (som skiljer sig från den som ses med konventionell behandlingsregimer med cytarabin) har rapporterats efter experimentella doseringsscheman för cytarabin. Dessa reaktioner inkluderar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligtvis reversibel; somnolens; krampanfall; allvarliga gastrointestinala

sår, inklusive pneumatos cysteroide intestinalis, som leder till peritonit. sepsis och leverabscess; och lungödem.

Infektioner och infestationer:

Sepsis, leverabscess.

Blodet och lymfsystemet:

Yttras som allvarlig pancytopeni som kan pågå 15-25 dygn i kombination med svårare benmärgsaplasi än den som ses med konventionella doser.

Centrala och perifera nervsystemet:

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad vakenhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsighet, yrsel, koma, krampor, perifera motoriska och sensoriska neuropatier 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.

Korneal och konjunktival toxicitet:

Reversibla skador på kornea och hemorragisk konjunktivit har beskrivits. Dessa fenomen kan förhindras eller minskas genom att påbörja behandling med kortikosteroidgondroppar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Kliniska tecken på lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt i högdosbehandling. Detta orsakas troligen av en alveolär kapillärskada. Det är svårt att göra en bedömning av frekvensen (anges som 10-26 % i olika publikationer), eftersom patienterna oftast har haft skov där andra faktorer kan bidra till denna reaktion.

En diffus interstitiell pneumonit utan tydlig orsak som kan ha samband med cytarabin har rapporterats hos patienter med experimentella intermediära doser av (1 g/m²) med och utan andra kemoterapeutiska medel (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Ett syndrom med plötslig andnöd, snabbt progressiverande till lungödem och en radiografiskt bekräftad kardiomegali har rapporterats efter experimentell högdosterapi med cytarabin vid behandling av återfall av leukemi; med dödlig utgång, har rapporterats.

Magtarmkanalen:

Gastrointestinal nekros, nekrotiserande kolit, gastrointestinala sår (inklusive pneumatosis cystoides intestinalis som leder till peritonit).

Framför allt vid behandling med cytarabin i högdos kan flera allvarliga reaktioner uppkomma vid sidan av vanliga symtom. Intestinal perforation eller nekros av ileus och peritonit har rapporterats.

Lever och gallvägar:

Leverskada med ökad hyperbilirubinemi, hepatomegali, Budd-Chiaries-syndrom (hepatisk ventrombos) och pankreatit har observerats efter högdosterapi.

Hud och subkutan vävnad:

Hudutslag som leder till hudfjällning, alopeci.

Övriga:

Efter cytarabinterapi har kardiomyopati och rabdomyolys rapporterats. Ett fall av anafylaxi som resulterade i hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta skedde omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

De gastrointestinala biverkningarna minskar om cytarabin ges som infusion. Lokala glukokortikoider rekommenderas som profylax för hemorragisk konjunktivit.

Amenorré och azoospermi (se avsnitt 4.6).

Virala, bakteriella-, svamp-, parasit- eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen kan förknippas med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel efter immunsuppressiva doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan bli allvarliga och ibland ha dödlig utgång.

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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik antidot för cytarabin. Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmärgssuppression med blod- eller trombocytttransfusion och antibiotika efter behov.

Tolv doser på 4,5 g/m² genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme inducerade irreversibel och dödlig toxicitet i centrala nervsystemet.

Vid intratekal överdosering: likvor ska omedelbart ersättas med isoton saltlösning.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger
ATC-kod: L01BC01

Verkningsmekanism

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, är ett antineoplastiskt medel som hämmar syntesen av deoxiribonukleinsyra specifikt i S-fasen av cellcykeln. 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 via den aktiva trifosfatmetaboliten arabinofuranosylcytosin trifosfat ARA-CTP, men hämningen av cytidylkinaser och införlivandet av föreningen i nukleinsyror kan också spela en roll i dess cytostatiska och cytocidala mekanismer.

Högdosbehandling med cytarabin kan övervinna resistensen från leukemiceller som inte längre svarar på konventionella doser. Flera mekanismer tycks vara inblandade i denna resistens:

Ökad mängd substrat.

Ökad intracellulär pool av ARA-CTP, eftersom det finns en positiv korrelation mellan intracellulär retention av ARA-CTP och procentandelen av celler i S-fas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intravenös administrering

Metabolism

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. Cytarabin tycks metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern och kanske via njurarna.

Eliminering

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 inaktiva deaminerade produkten arabinofuranosyluracil (ARA-U). Efter enstaka höga intravenösa doser sjunker nivåerna i blodet till omätbara nivåer inom 15 minuter hos 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. Renal 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.

Subkutan administrering

Absorption

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.

Intratekal administrering

Absorption

Cytarabin ska administreras intratekalt som profylax och vid behandling av CNS-leukemi eftersom cytarabin som administreras intravenöst passerar blod-hjärnbarriären bara i begränsad omfattning. Intratekal administrering av cytarabin leder till mycket låga plasmanivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cytarabin är embryotoxiskt och teratogent vid administrering till gnagare under organogenesen vid kliniskt relevanta doser. Det har rapporterats att cytarabin orsakar utvecklingstoxicitet inklusive skada på den utvecklande hjärnan vid administrering under den peri- och postnatale perioden. Inga formella fertilitetsstudier har rapporterats men avvikande spermiehuvud observerades efter behandling med cytarabin på möss.

Cytarabin är mutagent och klastogent och gav malign transformation av gnagarceller *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra, koncentrat (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar med cytarabin har rapporterats vara inkompatibla med flera olika läkemedel, karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluorouracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison natriumsuccinat, vanligt insulin, metylprednisolon natriumsuccinat, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (bensylpenicillin), metotrexat och prednisolonsuccinat.

Inkompatibiliteten beror dock på flera faktorer (t.ex. koncentrationen av läkemedlet, vilka spädningsmedel som används, resulterande pH, temperatur). Specialiserade referenser bör konsulteras för specifik information om kompatibilitet.

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

6.3 Hållbarhet

Före användning: 3 år.

Vid användning: Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats vid koncentrationerna 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml och 4,0 mg/ml. Läkemedlet är stabilt i 8 dagar vid högst 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt, om inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering, ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml: Klar injektionsflaska av glas med propp av butylgummi och blått snäpplock av aluminium.

5 ml: Klar injektionsflaska av glas med propp av butylgummi och rött snäpplock av aluminium.

Injektionsflaskor av glas ligger i ett yttre plasthölje tillsammans med icke-PVC-bas.

Förpackningsstorlekar:

2 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor

5 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Cytarabine Accord är avsett för intravenös, intramuskulär, subkutan och intratekal användning.

Den spädda lösningen ska vara klar, färglös och fri från synliga partiklar. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, närhelst lösning och behållare tillåter det.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras. Cytarabine Accord kan spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor, 5 % glukos för injektion eller 0,9 % natriumklorid för injektion.

Om cytarabin kommer i kontakt med hud ska det exponerade området sköljas med rikligt med vatten och därefter tvättas noggrant med tvål och vatten. Om lösningen kommer i ögonen, skölj med rikligt med vatten och kontakta omedelbart ögonläkare.

Gravid personal får inte arbeta med läkemedlet.

Riktlinjer för hantering av cytotoxiska läkemedel

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 spädning och överföring till spruta ska 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) Vid kontakt med hud eller ögon ska det berörda området sköljas med rikliga mängder vatten eller vanlig saltlösning. En skonsam kräm kan användas för att behandla övergående stickningar på huden. Rådfråga läkare om ögonen är drabbade.

(b) I händelse av spill ska användaren sätta på handskar och torka upp det spillda materialet med en svamp som ska finnas i området för detta syfte. Skölj området två gånger med vatten. Lägg alla lösningar och svampar i en plastpåse och förslut den.

Kassering

Förstör genom att placera i en påse för högriskavfall (för cytostatika) och bränn i 1 100 °C. I händelse av spill, begränsa tillträde till det aktuella området och ta på adekvat skyddsutrustning som handskar och säkerhetsglasögon. Begränsa spridning och rengör området med absorberande papper/material. Spill kan även behandlas med 5 % natriumhypoklorit. Spillområdet ska sköljas med rikliga mängder vatten. Placera det kontaminerade materialet i en vattentät avfallspåse för cytostatika och bränn i 1 100 °C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55991

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-07-24/2023-04-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-17