

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabine Accord 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 100 mg cytarabin.

En injektionsflaska á 1 ml innehåller 100 mg cytarabin.

En injektionsflaska á 5 ml innehåller 500 mg cytarabin.

En injektionsflaska á 10 ml innehåller 1 g cytarabin.

En injektionsflaska á 20 ml innehåller 2 g cytarabin.

En injektionsflaska á 40 ml innehåller 4 g cytarabin.

En injektionsflaska á 50 ml innehåller 5 g cytarabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Produkten är en klar, färglös lösning som praktiskt taget är fri från partiklar.

pH: 7,0–9,5

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.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling med cytarabine bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast generella rekommendationer kan ges, då akut leukemi så gott som uteslutande behandlas med cytostatikakombinationer, Dosrekommendationen kan göras efter kroppsvikt (mg/kg) eller enligt eller efter kroppsytan (mg/m²). Dosrekommendationen kan omvandlas från att baseras på kroppsvikt till att baseras på kroppsytan med hjälp av nomogram.

1. Remissionsinduktion

Dosering och schema för induktionsbehandling varierar beroende på behandlingsregim.

a) Kontinuerlig behandling:

Följande doseringar har använts under kontinuerlig behandling för induktion av remission.

i) Snabb injektion: 2 mg/kg/dag är en lämplig startdos. Administrera under 10 dagar. Kontrollera blodvärden dagligen. Om detta inte ger antileukemisk effekt och ingen uppenbar toxicitet uppträder, öka till 4 mg/kg/dag och fortsätt tills terapeutisk respons eller toxicitet ses. Nästan alla patienter kan fortsätta tills toxicitet 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 toxicitet inte uppträder. Fortsätt tills toxicitet uppträder eller tills remission uppnås.

b) Intermittent behandling:

Följande doseringar har använts under intermittent behandling för induktion av remission.

i) 3-5 mg/kg/dag ges intravenöst dagligen fem dagar i rad. Efter en viloperiod på 2-9 dagar ges ytterligare en kur. Fortsätt tills respons eller toxicitet uppträder.

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

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.

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

2. Underhållsbehandling

Dosering och schema för underhållsbehandling varierar beroende på behandling.

Följande doseringar har använts under kontinuerlig behandling efter induktion av remission.

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

ii) Cytarabin har också getts 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.

Högdosbehandling:

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). En totaldos på 36 g/m²/behandlingscykel bör inte överskridas. Frekvensen av behandlingscyklerna beror på svaret på behandlingen och hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Se även försiktighetsåtgärder i avsnitt 4.4 för krav för behandlingsstopp.

Pediatrisk population:

Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion:

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

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

Äldre patienter:

Högdosbehandling av patienter över 60 år bör endast ges efter noggrann risk-nytta värdering.

Administreringssätt:

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

Cytarabininjektion är avsett för intravenös infusion eller injektion eller för subkutan injektion.

Subkutan injektion tolereras i allmänhet väl och kan rekommenderas för underhållsbehandling.

Cytarabin 100 mg/ml ska inte administreras intratekalt. .

4.3 Kontraindikationer

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

Anemi, leukopeni och trombocytopeni av icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), om inte läkaren anser att en sådan behandling erbjuder patienten det mest hoppfulla alternativet.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

Cytarabin ska endast användas med stor försiktighet till patienter som nyligen har fått strålbehandling eller andra cytotoxiska medel.

Cytarabin får endast administreras med försiktighet, under överinseende av en onkologisk specialistmottagning som har utrustning för regelbunden övervakning kliniska biokemiska och hematologiska effekter under och efter administrering.

Cytarabin är en potent benmargshämmare. 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.

Utrustning bör finnas tillgänglig för hantering av komplikationer, potentiellt livshotande, från benmargshämning (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni). Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Ett fall av anafylaxi som resulterade i akut hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Svåra och ibland dödliga CNS, GI och pulmonell toxicitet (skiljer sig från dem som ses med konventionella terapiregimer av cytarabin) har rapporterats efter experimentella dosser med cytarabin. Dessa reaktioner innefattar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligen reversibel; somnolens; kramper; svår gastrointestinal ulceration, inklusive pneumatoses cystoides intestinalis vilket leder till peritonit; sepsis och leverabscess; och lungödem.

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

Patienter som erhåller Cytarabine Accord måste monitoreras noggrant. Täta kontroller av antalet trombocyter och leukocyter är obligatoriskt. Behandlingen ska skjutas upp eller ändras när läkemedelsinducerad benmargssuppression har resulterat i mindre än 50 000 blodplättar eller mindre än 1000 polymorfonukleära leukocyter/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta punkten efter fem till sju dagar. Om så är indicerat kan behandlingen, startas 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, "respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna" och lungödem har förekommit efter högdosbehandling med cytarabin.

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

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

Patienter med existerande nedsatt leverfunktion:

Både lever- och njurfunktion bör övervakas under cytarabinbehandling. Patienter med existerande nedsatt leverfunktion ska endast ges cytarabin med största försiktighet.

Benmärg, lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med Cytarabin Accord.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabininducera 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.

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 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 är högre hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi eller strålbehandling.

Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas eftersom svår andningsinsufficiens har rapporterats.

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

Pediatrika patienter

Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

5-fluorcytosin

5-fluorcytosin ska inte ges 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 cyklofosamid, 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 en cytarabinrelaterad antagonism mot känslighet för stammar av *K. pneumoniae*. Om patienter som får Cytarabin Accord och behandlas med gentamicin för en *K. pneumoniae*-infektion inte visar en snabb terapeutisk respons, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel

På grund av cytarabins immunsuppressiva verkan 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 med dödlig utgång.

Cytotoxiska antibiotika:

I kliniska studier rapporterade i litteraturen kan ökad toxicitet uppkomma efter samtidig användning av cytarabin/idarubicin jämfört med cytarabin/daunorubicin. Cytarabin/idarubicin har emellertid inte jämförts med cytarabin eller idarubicin ensamt för de rapporterade toxiciteterna.

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

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Cytarabine Accord. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel när de eller deras manlige partner genomgår behandling. Män med sexuella partners som är fertila ska använda effektiva preventivmedel under behandling och under 3 månader efter den sista dosen av Cytarabine Accord. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling och under 6 månader efter den sista dosen av Cytarabine Accord.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av cytarabin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Cytarabine Accord ska endast användas då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med cytarabin.

Amning

Det är okänt om cytarabin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Cytarabin Accord efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

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 alkylerande medel. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingslängd och kan vara irreversibla. Cytarabin kan vara mutagen och kan inducera kromosomskador i humana spermier, män som genomgår cytarabin-behandling och deras partner bör rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

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 rådas 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)

Biverkningar av cytarabin är dosberoende. Vanligast är gastrointestinala biverkningar. Cytarabine är toxiskt för benmärg och orsakar hematologiska biverkningar.

Infektioner och infestationer:

Mindre vanliga: Sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället.

Ingen känd frekvens: Pneumoni, leverabscess.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper):

Mindre vanliga: Lentigo

Blodet och lymfsystemet:

Vanliga: Anemi, megaloblastos, leukopeni, trombocytopeni.

Ingen känd frekvens: Minskat antal retikulocyter

Svårighetsgraden av dessa reaktioner är beroende av dos och doseringsschema. Cellförändringar i benmärgsmorfologin och perifera utstrykningar kan förväntas.

Immunsystemet:

Mindre vanliga: Anafylaxis

Ingen känd frekvens: Allergiskt ödem

Metabolsim och nutrition:

Vanliga: Anorexi, hyperurikemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Vid höga doser cerebellär eller cerebral påverkan med sänkt medvetande, dysartri, nystagmus.

Mindre vanliga: Huvudvärk, perifer neuropati.

Ingen känd frekvens: Neural toxicitet, neurit, yrsel.

Ögon:

Vanliga: Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit.

Ingen känd frekvens: Konjunktivit (kan uppträda med utslag).

Hjärtat:

Mindre vanliga: Perikardit

Mycket sällsynta: Arytmi.

Ingen känd frekvens: Sinusbradykardi

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Pneumoni, dyspné, halsont.

Magtarmkanalen:

Vanliga: Dysfagi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, oral/anal inflammation eller sår.

Mindre vanliga: Esofagit, sår i matstrupen, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit.

Ingen känd frekvens: Pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga: Reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer.

Mindre vanliga: Gulsot.

Ingen känd frekvens: Nedsatt leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci (högdosbehandling).

Mindre vanliga: Sår, klåda.

Ingen känd frekvens: Fräknar, utslag, palmoplantart erytrodysestesisyndrom, neutrofil ekrin hidradenit, aurikulärt erytem (Ara-C ear)

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: Myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: Nedsatt njurfunktion, urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Feber, tromboflebit vid injektionsstället.

Mindre vanliga: Bröstmärta.

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

Ett cytarabinsyndrom har beskrivits. Det kännetecknas av feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstmärta, makulopapulära utslag, konjunktivit och sjukdomskänsla. Det uppträder normalt 6-12 timmar efter administrering av läkemedlet. Kortikosteroider har visat sig vara effektiva vid behandling eller förebyggande av detta syndrom. Om symtomen från syndromet är tillräckligt allvarliga för att berättiga behandling ska kortikosteroider övervägas liksom en fortsatt cytarabinterapi.

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

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.

Infektioner och infestationer: Sepsis och leverabscess.

Centrala och perifera nervsystemet:

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad uppmärksamhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsighet, yrsel, koma, kramper etc. hos 8-37% av de behandlade patienterna. Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har också rapporterats med högdosterapi. 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 cytarabinbehandling, given som högdos intravenöst, kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos av ett cytotoxiskt medel.

Ögon:

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

Hud och subkutan vävnad: Hudutslag som leder till hudfjällning, alopeci.

Virala, bakteriella, fungala, saprofytiska infektioner eller infektioner orsakade av parasiter någonstans i kroppen kan förknippas med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunosuppressiva medel efter immunosuppressiva doser som påverkar cell- eller humoralimmunitet. Dessa infektioner kan vara lindriga men kan även vara svåra.

Magtarmkanalen:

Framförallt 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:

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

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum:

Kliniska tecken på lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt i högdosterapi. 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.

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).

Cytarabin rekommenderas inte för intratekal användning; följande biverkningar har dock rapporterats med sådan användning. Förväntade systemiska reaktioner: benmargssuppression, illamående, kräkningar. Svår ryggmärgstoxicitet som även lett till kvadriplegi och förlamning, nekrotiserande encefalopati, blindhet och andra isolerade neurotoxiciteter har rapporterats då och då.

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 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot. Rekommenderad behandling vid överdosering omfattar: Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmargssuppression med blod- eller trombocytransfusion och antibiotika vid 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.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Pyrimidinanalog

ATC-kod: L01BC01

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 specifikt i S-fasen av cellcykeln. 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 uppgifter

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. 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). 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 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. 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 har inducerat peri- och postnatal toxicitet hos flera djurslag. Cytarabin är embryotoxiskt och teratogent vid administrering till dräktiga möss och råttor vid kliniskt relevanta doser. Cytarabin har en teratogen effekt i hjärnan på försöksdjur och orsakar neural celldöd *in vitro* och *in vivo*. Inga formella fertilitetsstudier har rapporterats även om avvikelser i spermiehuvuden har observerats efter cytarabinbehandling hos möss.

Cytarabin var mutagent och klastogent samt cancerframkallande i icke-kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 400
Trometamol (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibiliteter med: karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison natriumsuccinat, vanligt insulin, metotrexat, 5-fluorouracil, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (bensylpenicillin), metyl-prednisolon natriumsuccinat 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

2 år

Stabilitet: Kemisk och fysisk stabilitet har visats i injektionsvätska med natriumklorid 9 mg/ml och injektionsvätska med glukos 50 mg/ml i upp till 24 timmar vid temperaturer under 25° C och upp till 72 timmar vid 2-8°C.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förhållanden före användning användarens ansvar och skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter 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 13 mm grå gummipropp och en 13 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/13 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 5 ml

Injektionsvätskan fylls i en 5 ml rörformad injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 10 ml

Injektionsvätskan fylls i en 10 ml rörformad injektionsflaska, av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 20 ml

Injektionsvätskan fylls i en 20 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 40 ml:

Injektionsvätskan fylls i en 50 ml ofärgad gjuten injektionsflaska av typ I glas med 20 mm grå gummipropp förseglad med 20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 50 ml:

Lösningen för injektion är fylld i 50 ml ofärgad gjuten injektionsflaska av typ I glas med 20 mm grå gummipropp förseglad med 20 mm violett lättöppnad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska á 1 ml, 5 injektionsflaskor á 1 ml

1 injektionsflaska á 5 ml, 5 injektionsflaskor á 5 ml

1 injektionsflaska á 10 ml

1 injektionsflaska á 20 ml

1 injektionsflaska á 40 ml

1 injektionsflaska á 50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

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

Efter öppnande ska innehållet i varje flaska användas omedelbart. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Vatten för injektionsvätskor, 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos är infusionsvätskor som vanligtvis används tillsammans med Cytarabin Accord (se avsnitt 6.3). Cytarabine Accord ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

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:

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

Avfallshantering och kontaminering:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förstör genom att placera i en påse för högriskavfall (för cytostatika) och bränn i 1100° C. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. 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 1100° C.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48576

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-06-13/2014-11-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19