

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cytarabine Accord 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 20 mg cytarabin.

Hvert hetteglass med 2 ml oppløsning inneholder 40 mg cytarabin.

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 100 mg cytarabin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder < 1 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, fri for synlige partikler.

pH: 7,0 – 9,5

Osmolaritet: Ca. 300 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For induksjon av remisjon ved akutt myeloid leukemi hos voksne og andre akutte leukemier hos voksne og barn, inkludert profylakse og behandling av CNS-involvering (meningeal leukemi).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cytarabine Accord 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er beregnet på intravenøs, intramuskulær, subkutan eller intratekal bruk.

Subkutan injeksjon tolereres som regel svært godt og kan anbefales ved bruk i vedlikeholdsbehandling.

Cytarabine Accord 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning kan fortynnes med vann til injeksjonsvæsker, intravenøs glukoseoppløsning eller intravenøs natriumkloridoppløsning.

Behandling med cytarabin skal initieres av, eller skje i samråd med en lege med omfattende erfaring innen behandling med cytostatika. Det kan kun gis generelle anbefalinger, siden akutt leukemi nesten utelukkende behandles med kombinasjoner av cytostatika.

Doseanbefalinger kan foretas i samsvar med kroppsvekt (mg/kg) eller kroppsoverflate (mg/m²). Doseanbefalinger kan konverteres fra kroppsvektrelaterte til overflaterelaterte ved hjelp av nomogrammer.

Induksjon av remisjon:

Kontinuerlig behandling: Normal dose ved leukemi er 2 mg/kg/døgn som rask intravenøs injeksjon daglig i ti dager. Hvis verken terapeutisk respons eller toksisitet er observert etter ti dager, kan dosen økes til 4 mg/kg/døgn og opprettholdes inntil åpenbar terapeutisk respons eller toksisitet. Nesten alle pasienter opplever toksisitet ved disse dosene.

0,5 til 1 mg/kg/døgn kan gis som en daglig infusjon over 1–24 timer i ti dager, og deretter 2 mg/kg/døgn inntil toksisitet observeres. Fortsett til det oppstår toksisitet eller remisjon. Resultater etter infusjoner på én time har vært tilfredsstillende hos de fleste pasientene.

Intermitterende behandling: Cytarabine Accord kan gis som intermitterende intravenøse doser på 3–5 mg/kg/døgn i fem påfølgende dager. Dette behandlingsregimet kan gjentas etter en hvileperiode på to til ni dager, og gjentas til det oppstår terapeutisk respons eller toksisitet.

Første holdepunkt for benmargsforbedring er rapportert å inntreffe 7–64 dager (gjennomsnittlig 28 dager) etter oppstart av behandling.

Dersom en pasient verken viser tegn på toksisitet eller remisjon etter et rimelig forsøk, er forsiktig administrering av høyere doser vanligvis anbefalt. Pasienter ser ut til å tolerere høyere doser når de gis som en rask intravenøs injeksjon, enn når de gis som en langsom infusjon. Denne forskjellen skyldes den raske metabolismen av cytarabin og dermed kort virkningstid ved høy dose.

Cytarabine Accord 100–200 mg/m²/døgn som kontinuerlig infusjon i 5–7 dager alene eller i kombinasjon med andre cytostatika, deriblant for eksempel et antracyklin, er anvendt. Ytterligere sykluser kan administreres med 2–4 ukers mellomrom, til det oppstår remisjon eller uakseptabel toksisitet.

Vedlikeholdsterapi: Remisjon kan vedlikeholdes med intravenøs eller subkutan injeksjon på 1 mg/kg én eller to ganger i uken.

Cytarabine Accord er også administrert i doser på 100–200 mg/m², som en kontinuerlig infusjon over 5 dager ved månedlige intervaller som monoterapi eller i kombinasjon med andre cytostatika.

Intratekalt

Doser mellom 5 og 30 mg/m² kroppsoverflate er administrert.

For behandling av meningeal leukemi gis som regel en dose på 30 mg/m² kroppsoverflate hver 4. dag til cerebrospinalvæskeresultatene er normale, etterfulgt av én ekstra dose. Injeksjonen skal være langsom. Se pkt. 4.8.

Høy dosering:

Cytarabine Accord administreres under strengt medisinsk tilsyn som monoterapi eller i kombinasjon med andre cytostatika, **2–3 g/m²**, som en intravenøs infusjon i 1–3 timer hver 12. time i 2–6 dager (totalt 12 doser pr. syklus). En total behandlingsdose på **36 g/m²** må ikke overskrides. Frekvensen av behandlingssykluser avhenger av responsen på behandling og hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet. Se også forsiktighetsregler (pkt. 4.4) for krav til seponering av behandling.

Pediatrisk populasjon: Barn ser ut til å tolerere høyere doser enn voksne. Når doseområdene er angitt, skal barn motta den høyere dosen og voksne den lavere dosen.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon: Dosen skal reduseres.

Cytarabin kan dialyseres. Cytarabin skal derfor ikke administreres rett før eller etter en dialyse.

Eldre pasienter:

Høydosebehandling hos pasienter på >60 år skal kun administreres etter en nøye overveielse av mulig nytte og risiko. Det finnes ingen data som antyder at doseendring hos eldre er berettiget. Eldre pasienter tolererer imidlertid ikke legemiddeltoksitet like godt som yngre pasienter, så spesiell

forsiktighet må utvises med hensyn til legemiddelindusert leukopeni, trombocytopeni og anemi med oppstart av egnet støttebehandling når det er indisert.

Administrasjonsmåte:

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cytarabin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Anemi, leukopeni og trombocytopeni ved ikke-malign etiologi (f.eks. benmargsaplasi), med mindre fordelene overgår risikoene.

Degenerative og toksiske encefalopater, spesielt etter bruk av metotreksat eller behandling med ioniserende stråling.

Under graviditet skal cytarabin kun administreres når det er strengt indisert, når fordelene med legemidlet for moren har blitt veid opp mot mulige risikoer for fosteret (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt:

Cytarabin skal kun brukes av leger med erfaring innen kjemoterapi ved kreft.

Advarsler:

Cytarabin er et potent middel til benmargssuppresjon, effekten avhenger av dosen av legemidlet og doseringsplanen. Behandling skal startes med forsiktighet hos pasienter med preeksisterende legemiddelindusert benmargssuppresjon. Pasienter som får dette legemidlet må være under nøye medisinsk overvåkning og, under induksjonsbehandling, gjennomgå daglige leukocyt- og blodplattetellinger. Det bør utføres hyppige benmargsundersøkelser når blastceller er forsvunnet fra det perifere blodet.

Den primære toksiske effekten av cytarabin er benmargssuppresjon med leukopeni, trombocytopeni, anemi, megaloblastose og reduserte retikulocytter. Mindre alvorlig toksisitet inkluderer kvalme, oppkast, diaré og abdominalsmerter, oral ulcerasjon og leverdysfunksjon (se pkt. 4.8).

Etter 5 dagers kontinuerlig infusjon eller akutte injeksjoner på 50 mg/m² til 600 mg/m², følger leukocyttdespresjon et bifasisk forløp. Uavhengig av initialverdiene, dosenivået eller doseringsplanen, forekommer en innledende nedgang i løpet av de første 24 timene med nadir på dag 7–9. Dette er etterfulgt av en rask økning som når et toppunkt ca. dag 12. En andre og kraftigere nedgang når nadir ved dag 15–24. En rask økning til over baseline forekommer deretter i de neste 10 dagene. Trombocyttdespresjon er påviselig etter 5 dager med maksimal nedgang mellom dag 12–15. En rask økning til over baseline vil deretter forekomme i løpet av de neste 10 dagene.

Utstyr bør være tilgjengelig for behandling av komplikasjoner, potensielt fatale, ved benmargssuppresjon (infeksjon grunnet granulocytopeni og annet nedsatt immunforsvar, og blødning sekundært til trombocytopeni).

Anafylaktiske reaksjoner har forekommet med cytarabinbehandling. Det er rapportert om ett tilfelle med anafylaksi som førte til akutt kardiopulmonal stans og som krevde gjenoppliving. Dette oppsto umiddelbart etter intravenøs administrering av cytarabin.

Alvorlig, og i noen tilfeller fatal, CNS-, gastrointestinal og pulmonal toksisitet (ulik den som observeres med konvensjonelle behandlingsregimer med cytarabin) er rapportert etter enkelte eksperimentelle cytarabin-doseregimer (2-3 g/m²). Disse reaksjonene inkluderer reversibel korneal toksisitet, cerebral og cerebellar forstyrrelse (vanligvis reversibel), somnolens, kramper, alvorlig

gastrointestinal ulcerasjon inkludert pneumatosis cystoides intestinalis som fører til peritonitt, sepsis og leverabscess, samt pulmonalt ødem.

Cytarabin er påvist å være mutagent og karsinogent hos dyr. Muligheten for en lignende effekt bør tas i betraktning ved utforming av langtidsbehandling av pasienter.

Forsiktighetsregler:

Pasienter som får cytarabin må overvåkes nøye. Hyppige blodplate- og leukocytte tellinger er obligatoriske. Seponer eller modifier behandling hvis legemiddelindusert benmargsdepresjon har ført til en blodplatetelling på under 50 000 eller en polymorfnukleær telling på under 1000 pr. kubikkmillimeter. Tellinger av elementer som dannes i det perifere blodet kan fortsette å synke etter at legemidlet seponeres, og kan nå bunnverdiene etter legemiddelfrie intervaller på 12 til 24 dager. Hvis det er indisert, må behandlingen gjenopptas når det oppstår tydelige tegn på bedring av margin (i påfølgende benmargsundersøkelser). Pasienter som har et opphold i administrering av legemidlet inntil "normale" verdier i det perifere blodet er oppnådd, kan utelate kontrollene.

Perifere motoriske og sensoriske nevropatier etter konsolidering med høye doser av cytarabin, daunorubicin og asparaginase har oppstått hos voksne pasienter med akutt ikke-lymfocytisk leukemi.

Pasienter behandlet med høye doser cytarabin skal observeres for nevropati, siden endringer av doseregime kan være nødvendige for å unngå irreversible nevrologiske sykdommer.

Alvorlig, og noen ganger fatal, pulmonal toksisitet, lungesviktsyndrom hos voksne (adult respiratory distress syndrome) og pulmonalt ødem har oppstått etter høye doseregimer med cytarabinbehandling.

Tilfeller med kardiomyopati med påfølgende dødsfall er rapportert etter eksperimentell høydosebehandling med cytarabin i kombinasjon med cyklofosamid brukt ved klargjøring til benmargstransplantasjon. Dette kan være avhengig av doseregimet.

Når intravenøse doser gis raskt, blir pasientene ofte kvalme og kan kaste opp i mange timer etterpå. Dette problemet blir ofte mindre når legemidlet infunderes.

Abdominal ømhet (peritonitt) og guajak-positiv kolitt samtidig med nøytropeni og trombocytopeni, er rapportert hos pasienter behandlet med konvensjonelle doser med cytarabin i kombinasjon med andre legemidler. Pasienter har respondert på ikke-operativ medisinsk behandling.

Forsinket progressiv økende paralyse som medfører dødsfall er rapportert hos barn med akutt myelogen leukemi (AML) etter intratekal og intravenøs cytarabin ved konvensjonelle doser i kombinasjon med andre legemidler.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Leveren hos mennesker detoksifiserer tilsynelatende en betydelig andel av en administrert cytarabindose. Spesielt kan pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon være mer utsatt for CNS-toksisitet etter høydosebehandling med cytarabin. Legemidlet skal brukes med forsiktighet og med redusert dose hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon skal cytarabin kun administreres med ekstrem forsiktighet.

Jevnlige undersøkelser av benmargs-, lever- og nyrefunksjonen skal utføres hos pasienter som får cytarabin.

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk hos spedbarn er ikke fastslått.

I likhet med andre cytotoxiske legemidler kan cytarabin inducere hyperurikemi sekundært til rask lyse av neoplastiske celler. Legen bør overvåke pasientens nivå av urinsyre i blodet og være forberedt på å bruke eventuelle støttende og farmakologiske tiltak ved behov for å kontrollere dette problemet.

Immunsupprimerende effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

Administrering av levende eller svekkede vaksiner til pasienter immunkompromitterte med kjemoterapeutika, inkludert cytarabin, kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinasjon med en levende vaksine skal unngås hos pasienter som får cytarabin. Inaktiverte vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan være redusert.

Høydosebehandling:

Risikoen for CNS-toksisitet er høyere hos pasienter som får høye doser med cytarabin i kombinasjon med annen CNS-toksisk behandling, som stråleterapi, eller hos pasienter som tidligere har fått CNS-behandling som kjemoterapi intratekalt.

Samtidig granulocyttransfusjon skal unngås, da det foreligger rapporter om alvorlig respirasjonssvikt.

Tilfeller med kardiomyopati med påfølgende dødsfall er rapportert etter eksperimentell høydosebehandling med cytarabin i kombinasjon med cyklofosamid brukt ved klargjøring til benmargstransplantasjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Digoksin

Reversible reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av digoksin ved steady state og renal glykosidutskillelse ble observert hos pasienter som fikk beta-acetyldigoksin og kjemoterapieregimer inneholdende cyklofosamid, vinkristin og prednison, med eller uten cytarabin eller prokarbazin. Begrensede data antyder at gastrointestinal absorpsjon av digitoksin ikke blir betydelig påvirket av samtidig administrasjon av kombinasjonskjemoterapi som er påvist å redusere absorpsjon av digoksin. Overvåkning av plasmanivåer av digoksin kan derfor være indisert hos pasienter som får lignende kombinasjonsregimer av kjemoterapi. Bruk av digitoksin for slike pasienter kan vurderes som et alternativ.

Gentamicin

En *in vitro*-studie viser at cytarabin kan antagonisere aktiviteten til gentamicin mot *Klebsiella pneumoniae*-stammer. Hos pasienter på cytarabin som behandles med gentamicin mot en *K. pneumoniae*-infeksjon, kan mangel på rask terapeutisk respons indikere at den antibakterielle behandlingen må evalueres på nytt.

5-fluorocytosin

5-fluorocytosin skal ikke administreres med cytarabin, siden den terapeutiske effekten av 5-fluorocytosin oppheves under slik behandling.

Bruk av cytarabin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva

På grunn av den immunsuppressive virkningen til cytarabin kan virus-, bakterie-, sopp-, parasitt- eller saprofyttinfeksjoner hvor som helst i kroppen være forbundet med bruken av cytarabin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva etter doser av immunsuppressiva som påvirker cellulær eller humoral immunitet. Disse infeksjonene kan være milde, men kan også være alvorlige og til og med fatale.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner må bruke effektiv prevensjon under og i opptil 6 måneder etter behandling. Tatt i betraktning at cytarabin har mutagent potensiale som kan indusere kromosomal skade på humane sædceller, skal menn som får cytarabinbehandling og partnerne deres rådes til å bruke en sikker prevensjonsmetode under og i opptil 6 måneder etter behandling.

Graviditet

Cytarabin er påvist å være teratogent i enkelte dyrearter. Bruk av cytarabin hos kvinner som er eller kan bli gravide, skal kun skje etter nøye overveielse av mulig nytte og risiko.

På grunn av muligheten for abnormiteter ved cytotoxisk behandling, spesielt i første trimester, skal en pasient som er eller kan bli gravid under bruk av cytarabin informeres om den potensielle risikoen for fosteret og hvorvidt et fortsatt svangerskap er tilrådelig. Det er en definitiv, men betydelig redusert risiko hvis behandling initieres i andre eller tredje trimester. Selv det er født normale spedbarn hos pasienter behandlet i alle tre trimestre, er oppfølging av disse barna anbefalt.

Amming

Det er ikke kjent om cytarabin blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler blir utskilt i morsmelk, og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger fra cytarabin hos ammende spedbarn, må man avgjøre hvorvidt ammingen skal stanses eller legemidlet skal seponeres, tatt i betraktning hvor viktig legemidlet er for moren.

Dette legemidlet skal normalt ikke administreres til pasienter som er gravide eller kvinner som ammer.

Fertilitet

Fertilitetsstudier for å evaluere reproduksjonstoksisiteten til cytarabin er ikke utført. Gonadal suppresjon, som fører til amenoré eller azoospermi, kan oppstå hos pasienter på cytarabinbehandling, spesielt i kombinasjon med alkyleringsmidler. Disse effektene ser som regel ut til å være forbundet med dosen og behandlingstiden, og kan være irreversible (se pkt. 4.8).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cytarabine Accord har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får kjemoterapi kan imidlertid ha nedsatt evne til å kjøre eller bruke maskiner. De bør advares om risikoen og rådes til å unngå slike oppgaver hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med cytarabinbehandling. Frekvenser defineres ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkninger fra cytarabin inkluderer kvalme, oppkast, diaré, feber, utslett, anoreksi, oral og anal betennelse eller ulcerasjon, og leverdysfunksjon.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Ettersom cytarabin er benmargssupprimerende, kan anemi, leukopeni, trombocytopeni, magaloblastose og reduserte retikulocytter forventes som følge av administrasjon. Alvorligheten av disse bivirkningene er dose- og regimeavhengige. Celleendringer i morfologien til benmargs- og perifere utstryk kan forventes.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Mindre vanlige:</u> Sepsis (immunsuppressjon), cellulitt på injeksjonsstedet <u>Ikke kjent:</u> Pneumoni, leverabscess
--	--

Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Ikke kjent:</u> Anafylaksi, leverabscess
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Mindre vanlige:</u> Lentigo
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Vanlige:</u> Trombocytopeni, anemi, megaloblastose, leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Vanlige:</u> Anoreksi, hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige:</u> Cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsatt bevissthetsnivå ved høye doser, dysartri, nystagmus <u>Mindre vanlige:</u> Hodepine, perifer nevropati og paraplegi ved intratekal administrasjon <u>Ikke kjent:</u> Svimmelhet, nevritt, nevrotoksisitet
Øyesykdommer	<u>Vanlige:</u> Reversibel hemoragisk konjunktivitt (fotofobi, svie, synsforstyrrelse, økt tåredannelse) keratitt, konjunktivitt (kan oppstå med utslett)
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige:</u> Perikarditt <u>Ikke kjent:</u> Sinusbradykardi
Karsykdommer	<u>Ikke kjent:</u> Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige:</u> Dyspné, sår hals
Gastrointestinale sykdommer	<u>Vanlige:</u> Dysfagi, kvalme, oppkast, diaré, oral og anal betennelse eller ulcerasjon, abdominale smerter <u>Mindre vanlige:</u> Øsofagitt, øsofageal ulcerasjon, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende kolitt, peritonitt <u>Ikke kjent:</u> Pankreatitt, gastrointestinal nekrose
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige:</u> Reversible effekter på leveren med forhøyede enzymnivåer <u>Ikke kjent:</u> Leverdysfunksjon, gulsott
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige:</u> Reversible bivirkninger i huden, for eksempel erytem, bulløs dermatitt, urtikaria, vaskulitt, alopeci <u>Mindre vanlige:</u> Sårdannelse i huden, pruritus

	<u>Svært sjeldne:</u> Nøytrofil ekkrin hidrosadenitt <u>Ikke kjent:</u> Fregner, utslett, Palmar-plantar erytrodysestesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Mindre vanlige:</u> Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige:</u> Nedsatt nyrefunksjon, urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige:</u> Feber, tromboflebitt på injeksjonsstedet <u>Ikke kjent:</u> Brystsmerter og reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter og betennelse på de subkutane injeksjonsstedene)
Undersøkelser	<u>Ikke kjent:</u> Reduserte retikulocytter, celleendringer i morfologien til benmargs- og perifere utstryk

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

Feber, myalgi, bensmerter, forbigående brystsmerter, eksantem, konjunktivitt og kvalme kan oppstå 6–12 timer etter behandlingsstart. Kortikosteroider kan anses som profylakse og behandling. Hvis de er effektive, kan behandlingen med cytarabin fortsette.

Etter intratekal bruk

Nevrologiske sykdommer

Risikoen for CNS-toksisitet øker hvis cytarabinbehandlingen, gitt som intravenøs eller intratekal høydose, kombineres med annen CNS-toksisk behandling slik som strålebehandling, høy dose eller intratekalt metotreksat eller gitt intratekalt i korte intervaller eller i doser over 30 mg/m².

Etter intratekal behandling er det rapportert nekrotiserende leukencefalopati og myelopati som resulterer i para- eller kvadriplegi, paralyse og andre isolerte nevrotoksisiteter.

Øyesykdommer

Blindhet.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme, oppkast.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Hodepine, feber og/eller andre symptomer på araknoiditt.

Bivirkninger grunnet cytarabinbehandling ved høye doser, bortsett fra de observert med konvensjonelle doser, inkluderer:

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Sepsis, leverabscess.

Hematologisk toksisitet:

Observert som omfattende pancytopeni som kan vare 15–25 dager sammen med mer alvorlig benmargsaplasti enn det observert ved konvensjonelle doser.

Nevrologiske sykdommer:

Etter behandling med høye doser av cytarabin, oppstår symptomer på cerebral eller cerebellar påvirkning som personlighetsendringer, endret årvåkenhet, dysartri, ataksi, tremor, nystagmus,

hodepine, forvirring, somnolens, svimmelhet, koma, kramper, perifere motoriske og sensoriske nevropatier forekommer hos 8–37 % av behandlede pasienter. Forekomsten hos eldre (> 55 år) kan være enda høyere. Andre predisponerende faktorer er nedsatt lever- og nyrefunksjon, tidligere CNS-behandling (f.eks. strålebehandling) og alkoholmisbruk. CNS-forstyrrelser er i de fleste tilfeller reversible.

Risikoen for CNS-toksisitet øker hvis cytarabinbehandlingen, gitt som intravenøs høydose, kombineres med annen CNS-toksisk behandling, for eksempel strålebehandling eller høy dose av cytotoxiske legemidler.

Korneal og konjunktival toksisitet:

Reversibel lesjon ved korneal og hemoragisk konjunktivitt er beskrevet. Disse fenomenene kan forebygges eller reduseres ved bruk av øyedråper med kortikosteroider.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Det kan utvikles kliniske tegn som forekommer ved pulmonalt ødem/akutt lungesviktsyndrom (ARDS), spesielt ved høydosebehandling. Reaksjonen forårsakes sannsynligvis av en alveolær kapillærskade. Det er vanskelig å vurdere hyppigheten (angitt som 10–26 % i ulike publikasjoner), siden pasientene vanligvis har hatt tilbakefall der andre faktorer kan bidra til denne reaksjonen.

Diffus interstitiell pneumoni uten åpenbar årsak med potensiell tilknytning til cytarabin ble rapportert hos pasienter behandlet med eksperimentelle intermediære doser av cytarabin (1 g/m²) med og uten andre kjemoterapeutiske legemidler (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Et syndrom med plutselig lungesvikt (respiratory distress syndrome) med rask progresjon til pulmonalt ødem og radiografisk markert kardiomegali er rapportert etter eksperimentell høydosebehandling med cytarabin for behandling av tilbakefall av leukemi: fatalt utfall er rapportert.

Gastrointestinale sykdommer:

Gastrointestinal nekrose, nekrotiserende kolitt, gastrointestinal ulcerasjon (inkludert pneumatosis cystoides intestinalis som fører til peritonitt).

Det kan oppstå mer alvorlige reaksjoner i tillegg til de vanlige symptomene, spesielt ved behandling med høye doser cytarabin. Intestinal perforering eller nekrose med ileus og peritonitt er rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier:

Leverabscess med økt hyperbilirubinemi, hepatomegali, Budd-Chiaris-syndrom (hepatisk venetrombose) og pankreatitt er observert etter høydosebehandling.

Hud- og underhudssykdommer:

Utslett som fører til deskvamasjon, alopeci.

Annet:

Etter cytarabinbehandling er kardiomyopati med påfølgende dødsfall og rabdomyolyse rapportert. Ett tilfelle av anafylaksi som medførte kardiopulmonal stans og krevde gjenoppliving er rapportert. Dette oppsto umiddelbart etter intravenøs administrering av cytarabin.

De gastrointestinale bivirkningene reduseres hvis cytarabin administreres som infusjon. Lokale glukokortikoider anbefales som profylakse mot hemoragisk konjunktivitt.

Amenoré og azoospermi (se pkt. 4.6)

Virale, bakterielle, fungale, parasittiske eller saprofytiske infeksjoner, hvor som helst i kroppen, kan assosieres med bruk av cytarabin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva etter doser av disse som påvirker cellulær eller humoral immunitet. Disse infeksjonene kan være milde, men kan også være alvorlige og av og til fatale.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Intet spesifikt antidot. Anbefalte tiltak ved overdosering inkluderer: Seponering av behandling, etterfulgt av behandling av påfølgende benmargsdepresjon, herunder fullblods- eller blodplatetransfusjon og antibiotika etter behov.

Tolv doser på 4,5 g/m² via intravenøs infusjon over én time hver 12. time induserer irreversibel og fatal toksisitet i sentralnervesystemet.

Ved intratekal overdosering skal væske erstattes av isoton saltløsning umiddelbart.

Cytarabin kan fjernes med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger
ATC-kode: L01B C01

Virkningsmekanisme

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, er et antineoplastisk middel, som hemmer syntesen av deoksribonukleinsyre, spesifikt i S-fasen av cellesyklusen. Det har også antivirale og immunsupprimerende egenskaper. Detaljerte studier av mekanismen for cytostatiskitet *in vitro* antyder at den primære virkningen av cytarabin er hemming av deoksycytidin-syntese via dens aktive trifosfatmetabolitt arabinofuranosylcytosintrifosfat (ARA-CTP), selv om hemming av cytidylkinaser og inkorporering av forbindelsen i nukleinsyrer også kan spille en rolle i dets cytostatiske og cytocidale virkninger.

Cytarabinregimer ved høye doser kan overvinne resistensen til leukemiceller som ikke lenger responderer på konvensjonelle doser. En rekke mekanismer ser ut til å inngå i denne resistensen:

Økninger av substratmengden.

Økning av den intracellulære samlingen av ARA-CTP, siden det finnes en positiv korrelasjon mellom intracellulær retensjon av ARA-CTP og prosentandelen celler i S-fase.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intravenøs administrasjon

Biotransformasjon

Cytarabin deamineres til arabinofuranosyluracil i leveren og nyrene. Cytarabin metaboliseres tilsynelatende hurtig, hovedsakelig i leveren og muligens i nyrene

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon til mennesker utskilles kun 5,8 % av de administrerte dosene uendret i urin innen 12–24 timer, mens 90 % av dosen utskilles som det inaktiverte deaminerte produktet arabinofuranosyluracil (ARA-U). Etter høye, intravenøse enkeltdoser synker blodnivåene til ikke-målbare nivåer innen 15 minutter hos de fleste pasienter. Enkelte pasienter har en upåviselig sirkulering av legemidlet så tidlig som 5 minutter etter injeksjon. Legemidlets halveringstid er 10 minutter.

Cytarabin ved høye doser når toppnivåer i plasma som er 200 ganger høyere enn det observert med konvensjonelle doseregimer. Toppen av den inaktive metabolitten ARA-U, med høydoseregime, observeres etter kun 15 minutter. Renal clearance er langsommere med cytarabin ved høye doser enn med cytarabin ved konvensjonell dose. Oppnådd nivå av cerebrospinalvæske (CSF), etter høydose 1–3 g/m² intravenøs cytarabininfusjon, er ca. 100–300 nanogram/ml.

Subkutan administrasjon

Absorpsjon

Toppverdier i plasma nås ca. 20–60 minutter etter subkutan administrasjon. Ved sammenlignbare doser, er de signifikant lavere enn plasmanivåer oppnådd etter intravenøs administrasjon.

Intratekal administrasjon

Absorpsjon

Cytarabin skal administreres intratekalt som profylakse og ved behandling av CNS-leukemi, ettersom cytarabin administrert intravenøst kun går gjennom blod-hjernebarrieren i begrenset grad. Intratekal administrasjon av cytarabin resulterer i svært lave plasmanivåer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cytarabin er embryotoksisk og teratogent ved administrering til gnagere i organogeneseperioden ved klinisk relevante doser. Cytarabin er rapportert å forårsake utviklingstoksisitet, inkludert skade på den utviklende hjernen, ved administrering i den peri- og postnatale perioden. Ingen formelle fertilitetsstudier er rapportert, men sædcelleabnormiteter ble observert etter cytarabinbehandling hos mus.

Cytarabin er mutagent og klastogent, og produserte malign transformasjon av gnagerceller *in vitro*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Saltsyrekonsentrat (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsninger av cytarabin er rapportert å være uforlikelige med en rekke legemidler, dvs. karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluorouracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortisonnatriumsuksinat, normalt insulin, metylprednisolonnatriumsuksinat, nafacillinnatrium, oksacillinnatrium, penicillin G-natrium (benzylpenicillin), metotreksat, prednisolonsuksinat.

Uforlikeligheten avhenger imidlertid av en rekke faktorer (f.eks. konsentrasjoner av legemidlet, spesifikke anvendte fortynningsmidler, resulterende pH, temperatur). Spesialiserte referanser skal benyttes for informasjon om spesifikk kompatibilitet.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før bruk: 3 år.

Ved bruk: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist ved konsentrasjonene 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml og 4,0 mg/ml. Produktet er stabilt i 8 dager ved temperaturer under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml: Klart hetteglass med butylgummipropp og blå aluminiumsforsegling.

5 ml: Klart hetteglass med butylgummipropp og rød aluminiumsforsegling

Hetteglass er innpakket i en overflatisk plasthylse sammen med en ikke-PVC-base.

Pakningsstørrelser:

2 ml: 1 hetteglass, 5 hetteglass og 25 hetteglass

5 ml: 1 hetteglass, 5 hetteglass og 25 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel skal destrueres.

Cytarabine Accord 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er beregnet på intravenøs, intramuskulær, subkutan eller intratekal bruk.

Den fortynnede oppløsningen skal være klar, fargeløs og fri for synlige partikler. Parenterale legemidler skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon, når oppløsningen og beholderen muliggjør dette.

Hvis oppløsningen er misfarget eller inneholder synlige partikler, skal den destrueres. Cytarabine Accord 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning kan fortynnes med vann til injeksjonsvæsker, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvis Cytarabine Accord kommer i kontakt med hud, skal det eksponerte området skylles med rikelige mengder vann og deretter vaskes grundig med såpe og vann. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med øynene, skyll svært forsiktig med rikelige mengder vann og kontakt øyespesialist omgående.

Personell som er gravide skal ikke arbeide med dette legemidlet.

Retningslinjer for cytotoxisk håndtering

Administrasjon

Skal administreres av, eller under direkte tilsyn av, kvalifisert lege med erfaring innen bruk av kjemoterapeutika mot kreft.

Klargjøring (retningslinjer)

1. Kjemoterapeutika skal kun klargjøres til administrasjon av fagpersonell med opplæring innen sikker bruk av preparatet.
2. Prosedyrer som fortynning og overføring til sprøyter må kun utføres i det anviste området.
3. Personell som utfører slike prosedyrer skal beskyttes tilstrekkelig med klær, hansker og vernebriller.

4. Personell som er gravide frarådes å håndtere kjemoterapeutika.

Kontaminasjon

- (a) Ved kontakt med huden eller øynene skal det rammede området vaskes med rikelige mengder vann eller normal saltløsning. En nøytral krem kan brukes til å behandle den forbigående svien i huden. Oppsøk lege hvis øynene er rammet.
- (b) Ved søl skal brukerne ta på seg hansker og tørke opp sølet med en svamp som er beregnet for dette formålet. Skyll området to ganger med vann. Plasser alle oppløsningene og svampene i en plastpose, og lukk den.

Destruksjon

Destrueres ved å plassere i en avfallspose for høyrisikoavfall (cytotoksiske legemidler) og brenn ved 1100 °C. Hvis det oppstår søl, må tilgangen til det relevante området begrenses og tilstrekkelig beskyttelse inkludert hansker og vernebriller må brukes. Begrens spredningen og rengjør området med absorberende papir/materiale. Søl kan også behandles med 5 % natriumhypokloritt. Det tilsølte området skal rengjøres med rikelige mengder vann. Plasser det kontaminerte materialet i en lekkasjesikker avfallspose for cytotoksiske legemidler og brenn ved 1100 °C.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11554

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.09.2018
Dato for siste fornyelse: 05.04.2023

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2023