

8. februar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cytarabin "Fresenius Kabi", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27773

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Cytarabin "Fresenius Kabi"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver ml opløsning indeholder 100 mg cytarabin.

 Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 mg cytarabin.

 Hvert 5 ml hætteglas indeholder 500 mg cytarabin.

 Hvert 10 ml hætteglas indeholder 1 g cytarabin.

 Hvert 20 ml hætteglas indeholder 2 g cytarabin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning

 Klar, farveløs opløsning.

 pH: 7,0 - 9,5.

 Osmolaritet: 250-400 mOsm/l.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Cytotoksisk. Til remissionsinduktion ved akut myeloid leukæmi hos voksne og til andre akutte leukæmier hos voksne og børn.

**4.2** **Dosering og indgivelsesmåde**

 Til intravenøs infusion eller injektion eller subkutan injektion.

 Der kan kun gives generelle anbefalinger, da akut leukæmi næsten udelukkende behandles med kombinationer af cytostatika.

 Dosisanbefalinger kan være i henhold til legemsvægt (mg/kg) eller i henhold til legemsoverflade (mg/m2). Dosisanbefalinger kan konverteres fra i henhold til legemsvægt til i henhold til legemsoverflade ved hjælp af nomogrammer.

**1) Remissionsinduktion: Voksne**

1. Kontinuerlig behandling
2. Hurtig injektion – 2 mg/kg/dager en fornuftig startdosis, som gives i 10 dage.

 Der foretages daglige blodtællinger. Hvis der ikke er set antileukæmisk virkning og der ikke ses toksicitet, kan dosis øges til 4 mg/kg/dagog fastholdes, indtil behandlingseffekt eller tegn på toksicitet. Næsten alle patienter kan opleve toksicitet med disse doser.

1. 0,5-1,0 mg/kg/dag kan gives som infusion af op til 24 timers varighed. Resultaterne fra 1-times infusion har været tilfredsstillende hos størstedelen af patienterne. Efter 10 dage kan denne initiale dosis øges til 2 mg/kg/dagafhængigt aftoksicitet. Der fortsættes til toksicitet eller indtil remission.
2. Intermitterende behandling
3. 3-5 mg/kg/dag indgives intravenøst i fem på hinanden følgende dage. Efter to til ni dages hvileperiode, gives endnu en behandling. Der fortsættes indtil effekt eller toksicitet forekommer.

 Det første tegn på marvforbedringer er rapporteret til at forekomme 7-64 dage (gennemsnitligt 28 dage) efter behandlingens begyndelse.

 Generelt, hvis en patient hverken viser toksicitet eller remission efter et rimeligt forsøg, kan forsigtig administration af en højere dosis være berettiget. Som hovedregel kan patienter tolererer højere doser, når de gives som hurtig intravenøs injektion sammenlignet med langsom infusion. Forskellen skyldes den hurtige metabolisme af cytarabin og dermed kortere virkningsvarighed af den høje dosis.

**2) Vedligeholdelsesbehandling**

Remissioner, som har været induceret af cytarabin eller af andre lægemidler skal vedligeholdes ved intravenøs eller subkutan injektion af **1 mg/kg** en til to gange ugentlig.

**Pædiatrisk population**

 Børn forekommer at kunne tolerere højere doser af cytarabin og hvor der gives et doseringsinterval, bør børn få den højere dosis.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

 Patienter med nedsat lever eller nyrefunktion: Dosis skal reduceres (se afsnit 4.4).

 Cytarabin kan dialyseres.

 Derfor må cytarabin ikke indgives umiddelbart før eller efter en dialyse.

**Ældre patienter**

Der er ingen oplysninger, der tyder på, at en ændring af dosis er nødvendig hos ældre patienter. Ikke desto mindre tolererer den ældre patient ikke lægemiddel­toksicitet så godt som den yngre patient, og der bør derfor udvises særlig opmærksomhed ved lægemiddelinduceret leukopeni, trombocytopeni og anæmi med passende initiering af understøttende behandling, når det er indiceret.

**4.3** **Kontraindikationer**

 Behandling med cytarabin bør ikke overvejes til patienter med svær knoglemarvssuppression. Cytarabin bør ikke anvendes i håndteringen af ikke-maligne sygdomme med undtagelse af immunsuppression.

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

 Degenerativ og toksisk encephalopati, særligt efter brug af methotrexat eller behandling med ioniserende stråling.

**4.4** **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt: Kun læger med erfaring i cancerkemoterapi bør anvende cytarabin.

 **Advarsler**

*Hæmatologiske virkninger*

Cytarabin er en potent hæmmer af knoglemarven. Sværhedsgraden er afhængig af lægemidlets dosis og tidsplan for administration. Behandling skal initieres forsigtigt hos patienter med allerede eksisterende lægemiddelinduceret knoglemarvssuppression. Patienter, der får dette lægemiddel skal monitoreres tæt og under induktionsterapi bør der foretages tællinger af leukocytter, hæmoglobin og trombocytter dagligt. Undersøgelse af knoglemarven bør udføres jævnligt, efter at blastceller er forsvundet fra det perifere blod.

Cytarabins væsentligste toksiske virkning er knoglemarvssuppression med leukopeni, trombocytopeni, anæmi, megaloblastose og reducerede retikulocytter. Mindre alvorlig toksicitet omfatter kvalme, opkastning, diarré og mavesmerter, oral sårdannelse og leverdysfunktion (se pkt. 4.8).

Efter 5 dages konstante infusioner eller akutte injektioner med 50 mg/m2 til 600 mg/m2 følger hæmningen af hvide blodlegemer et bifasisk forløb. Uanset udgangsniveau, dosis eller doseringsskema ses et initialt fald, der starter inden for de første 24 timer med nadir ved dag 7-9. Dette efterfølges af en kortvarig stigning, der topper omkring dag 12. Et andet og dybere fald når nadir ved dag 15-24. Derefter er der en hurtig stigning til over baseline i de efterfølgende 10 dage. Hæmningen af trombocytter ses efter 5 dage med den største hæmning mellem dag 12 og 15. Derefter ses en hurtig stigning til over baseline de efterfølgende 10 dage.

 Der bør være faciliteter til rådighed til håndtering af komplikationer, som kan være fatale, ved knoglemarvssuppression (infektioner forårsaget af granulocytopeni og andre nedsatte forsvarsmekanismer i kroppen samt hæmorrhagi sekundært til thrombocytopeni).

 Anafylaktiske reaktioner er forekommet ved behandling med cytarabin. Anafylaksi, som har resulteret i akut kardiopulmonært stop og påkrævet genoplivning er blevet rapporteret. Dette er forekommet umiddelbart efter den intravenøse administration af cytarabin (se afsnit 4.8).

 *Højdoseringsskema*

Alvorlig og til tider fatal CNS-, gastrointestinal og pulmonær toksicitet (forskellig fra det, som ses med konventionelt behandlingsregime med cytarabin) er blevet rapporteret ved eksperimentelle højdoseringsskemaer (2-3 g/m2) for cytarabin. Disse reaktioner inkluderer reversibel corneal toksicitet; cerebral og cerebellar dysfunktion, almindeligvis reversible; somnolens, krampe, alvorlig gastro-intestinal ulceration inklusive pneumatosis cystoides intestinalis, som kan føre til peritonitis, sepsis og leverabsces samt pulmonært ødem (se afsnit 4.8).

 Cytarabin har vist sig at være carcinogent i dyr. Muligheden for en lignende effekt skal tages i betragtning ved udformning af længerevarende behandlingsplan for patienten.

 **Forsigtighedsregler**

Patienter, der behandles med cytarabin, skal monitoreres tæt. Hyppige tællinger af leucocyt- og trombocyttal og hæmoglobinmåling er obligatorisk.

Behandlingen bør suspenderes eller modificeres, når lægemiddelinduceret marvdepression har resulteret i et blodplade tal på under 50.000 eller et polymorfkerne granulocyttal på under 1000/mm3. Tællinger af blodlegemer i det perifere blod kan fortsætte med at falde efter ophør med lægemiddelstoffet og når de laveste værdier efter en lægemiddelfri periode på 12 til 24 dage. Hvis det er indiceret, bør behandlingen genoptages, når der er klare tegn på bedring af knoglemarven (vurderes efter successive undersøgelser af knoglemarven). Hvis behandlingen ikke genoptages, før blodværdierne er normale, kan sygdommen komme ud af kontrol.

 Perifer motorisk og sensorisk neuropati efter konsolidering med høje doser af cytarabin., daunorubicin og asparaginase er forekommet hos voksne patienter med akut ikke-lymfocytisk leukæmi.

 Patienter, der behandles med store doser cytarabin, skal observeres for neuropati, idet ændringer i doseringsskemaet kan være nødvendige for at undgå irreversible neurologiske lidelser.

 Alvorlig og nogle gange fatalt pulmonær toksicitet, adult respiratory distress syndrome (ARDS) og pulmonært ødem er forekommet efter eksperimentel højdosisbehandling med cytarabin.

 Når intravenøse doser gives hurtigt, får patienterne ofte kvalme og kan kaste op flere timer efter. Dette problem synes mindre alvorlig, når lægemidlet gives som en infusion.

 *Konventionelt doseringsskema*

Abdominal ømhed (peritonitis) og guaiac-positiv colitis, med samtidig neutropeni og thrombocytopeni, er blevet rapporteret hos patienter, som er behandlet med konventionelle doser af cytarabin i kombination med andre lægemidler. Patienterne havde responderet på ikke-operativ medicinsk behandling.

 Forsinket progressiv opadstigende paralyse resulterende i død er blevet rapporteret hos børn med AML efter konventionelle doser af intratekal og intravenøs cytarabin i kombination med andre lægemidler.

*Nedsat lever- og/eller nyrefunktion*

Den menneskelige lever afgifter tilsyneladende en væsentlig del af en indgivet dosis cytarabin. Især patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan have en højere risiko for CNS-toksicitet efter højdosisbehandling med cytarabin. Brug lægemidlet med forsigtighed og ved nedsat dosis til patienter, hvis leverfunktion er dårlig.

 Periodisk kontrol af knoglemarv samt lever- og nyrefunktion bør foretages på patienter, som får cytarabin.

 *Neurologisk*

Tilfælde af alvorlige neurologiske bivirkninger, som varierer fra hovedpine til paralyse, koma og slagtilfælde-lignende episoder er blevet rapporteret for det meste hos unge, som har fået intravenøs cytarabin i kombination med intratekal methotrexat.

Sikkerheden af dette lægemiddel til brug i spædbørn er ikke fastlagt.

 *Tumorlysesyndrom*

Som med andre cytotoksiske lægemidler, kan cytarabin inducere hyperurikæmi sekundært til hurtig lyse af neoplastiske celler. Lægen bør monitorere patientens urinsyreniveau i blodet og være parat til at anvende støttende og farmakologiske foranstaltninger, som er nødvendige for at få kontrol over dette problem.

 *Pancreatitis*

Tilfælde af pancreatitis er blevet observeret ved induktion af cytarabin.

 *Immunsuppressiv effekt/øget modtagelighed for infektioner*

Indgivelse af levende eller svækkede vacciner til patienter, som er immunsupprimerede af kemoterapeutika inklusive cytarabin, kan medføre alvorlige eller fatale infektioner.

 Vaccination med levende vaccine bør undgås hos patienter, som får cytarabin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan indgives; dog kan responset på sådanne vacciner være formindsket.

 *Højdosis*

Risikoen for CNS-bivirkninger er højere hos patienter, som tidligere har fået CNS- behandling så som intratekal kemoterapi eller strålebehandling.

 Tilfælde af kardiomyopati med døden til følge er blevet rapporteret efter eksperimentel højdosisbehandling med cytarabin i kombination med cyclophosphamid, når anvendt til forberedelse af knoglemarvstransplantation. Det kan være tidsplansafhængigt.

 Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5** **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*5-fluorocytosin*

Flucytocin (5-fluorocytosin) bør ikke administreres sammen med cytarabin, da den terapeutiske effekt flucytosin har vist sig at udeblive ved sådan en behandling.

*Digoxin*

Reversibelt fald i steady-state plasmakoncentrationer af digoxin og renal udskillelse af glykosid er observeret hos patienter, som fik beta-acetyldigoxin og kemoterapeutiske regimer indeholdende cyclophosphamid, vincristin og prednison med eller uden cytarabin eller procarbazin. Steady-state plasmakoncentrationer af digitoxin synes ikke at ændres. Monitorering af digoxinniveauet i plasma er derfor indiceret hos patienter, som får lignende kombinationskemoterapi. Digitoxin kan være et alternativ til sådanne patienter.

Et *in-vitro* interaktionsstudie mellem gemtamicin og cytarabin viste en cytarabinrelateret antagonisme men hensyn til virkningen på *K. pneumoniae* stammer. Hos patienter, som får cytarabin og bliver behandlet med gentamicin for en *K. pneumoniae* infektion, vil mangel på hurtig terapeutisk respons indicere behovet for en reevaluering af den antibakterielle behandling.

*Gentamicin*

På grund af cytarabins immunsuppressive virkning, kan virale, bakterielle, fungicide, parasitære eller saprofytiske infektioner i hvilken som helst del af kroppen være forbundet med brug af cytarabin alene eller i kombination med andre immunsuppressive lægemidler efter immunsuppressive doser, som kan påvirke cellulær eller humoral immunitet. Disse infektioner kan være milde, men også alvorlige og til tider fatale.

*Methotrexat*

Intravenøs cytarabin givet i kombination med intratekal methotrexat kan øge risikoen for alvorlige neurologiske bivirkninger såsom hovedpine, paralyse, koma og slagtilfælde-lignende episoder (se afsnit 4.4).

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Cytarabin er kendt for at være teratogent i visse dyrearter. Brug af cytarabin til kvinder, som er eller som kan blive gravide, bør udelukkende ske efter nøje vurdering af mulige fordele og risici.

På grund af risikoen for abnormiteter med cytotoksisk behandling, især i løbet af første trimester, bør en patient, der er eller som kan blive gravid, mens hun er på cytarabin, oplyses om den potentielle risiko for fosteret og om det er hensigtsmæssigt at fortsætte graviditeten. Der er en definitiv, men væsentligt reduceret risiko, hvis behandlingen påbegyndes i andet eller tredje trimester. Selv om der er født normale spædbørn af patienter behandlet i alle tre graviditetstrimestre, er opfølgning på sådanne spædbørn anbefalelsesværdig. Mænd og kvinder skal anvende effektiv prævention i løbet af behandlingen og i op til 6 måneder efter.

Amning

Cytarabin bør ikke administreres til mødre, som ammer.

Det vides ikke om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælk og på grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos ammende spædbørn pga. cytarabin, bør det besluttes, om moderen vil stoppe med at amme eller at ophøre med lægemidlet, under hensyntagen til lægemidlets betydning for moderen.

Fertilitet

Ingen formelle fertilitetsstudier er blevet rapporteret. Dog er sædhovedabnormaliteter observeret hos mus efter behandling med cytarabin.

**4.7** **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Cytarabin har ingen indflydelse på den intellektuelle funktion eller på de psykomotoriske evner.

Dog kan patienter, som får kemoterapi have nedsat evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, og de bør advares om muligheden og rådes til at undgå sådanne opgaver, hvis de føler sig påvirket.

* 1. **Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofil (se også afsnit 4.4).

De oftest forekommende bivirkninger omfatter kvalme, opkastning, diarré, feber, udslæt, anoreksi, oral eller anal betændelse eller ulceration og hepatisk dysfunktion.

Blod og lymfesystem

Cytarabin er et knoglemarvsundertrykkende middel og derfor er anæmi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastose og nedsat antal retikulocytter forventet som et resultat af behandlingen. Alvorligheden af disse reaktioner er afhængig af dosis og doseringsskema. Cellulære ændringer i knoglemarvens morfologi og perifere smear kan være forventet.

Infektioner og parasitære sygdomme

Virale, bakterielle, fungale, parasitære eller saprofytiske infektioner på ethvert sted i kroppen kan være associeret med brug af cytarabin alene eller i kombination med andre immunsuppressive midler som følge af immunsuppressive doser, der kan påvirke den cellulære eller humorale immunitet. Disse infektioner kan være milde men kan blive alvorlige og til tider fatale.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Et cytarabinsyndrom er blevet beskrevet. Det er karakteriseret ved feber, myalgi, knoglesmerter, til tider brystsmerter, makulopapuløst udslæt, konjunktivitis og utilpashed. Det forekommer almindeligvis 6-12 timer efter indgivelsen af lægemidlet. Kortikosteroider har vist sig at være nyttige til behandling eller forebyggelse af dette syndrom. Hvis symptomerne er alvorlige nok til at berettige behandling, bør kortikosteroider overvejes så vel som fortsættelse af behandlingen med cytarabin.

De rapporterede bivirkninger er anført nedenfor i henhold til MedDRA System Organklasse og hyppighed.

Hyppigheder er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100 og <1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100)
Sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000 )
Meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig Frekvens ikke kendt  | Sepsis, pneumoni, infektionera. Cellulitis på injektionsstedet, leverabsces.  |
| Blod og lymfesystem Meget almindelig  | Knoglemarvssvigt, trombocytopeni, anæmi, megaloblastær anæmi, leukopeni, nedsat antal reticulocytter.  |
| Immunsystemet Frekvens ikke kendt  | Anafylaktisk reaktion, allergisk ødem.  |
| Metabolisme og ernæring Almindelig Frekvens ikke kendt  | Hyperurikæmi.Nedsat appetit.  |
| Nervesystemet Frekvens ikke kendt  | Neurotoksicitet, neuritis, svimmelhed, hovedpine.  |
| ØjneFrekvens ikke kendt | Konjunktivitisb |
| HjerteMeget sjældenFrekvens ikke kendt  | ArytmiPericarditis, sinus bradykardi |
| Vaskulære sygdommeFrekvens ikke kendt  | Tromboflebitis. |
| Luftveje, thorax og mediastinum Frekvens ikke kendt  | Dyspnø, orofaryngeal smerte.  |
| Mave-tarmkanalen Meget almindelig Almindelig Ikke almindelig Frekvens ikke kendt  | Stomatitis, oral og anal ulceration, anal inflammation, diaré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter. Dysfagi.Pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende colitis, peritonitis.Pancreatitis, øsofageal ulceration, øsofagitis |
| Lever og galdevejeMeget almindelig Frekvens ikke kendt  | Unormal leverfunktion.Gulsot. |
| Hud og subkutant væv Meget almindelig Almindelig Meget sjælden Frekvens ikke kendt  | Alopeci, udslæt.HudulcerationNeutrofil ekkrin hidradenitis.Palmo-plantar erythrodysæstesisyndrom, urticaria, pruritus, efelider |
| Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig  | Cytarabinsyndrom.  |
| Nyrer og urinveje Frekvens ikke kendt | Renal dysfunction, urinretention. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedetMeget almindelig Frekvens ikke kendt  | Feber. Brystsmerter, reaktion på injektionsstedetc.  |
| UndersøgelserMeget almindelig  | Unormal knoglemarv ses ved biopsi, unormal blod smear test.  |
| a kan være mild men kan også være alvorlig og til tider fatal. b kan forekomme med udslæt og kan være hæmoragisk ved højdosisbehandling. c smerte og inflammation ved subkutant injektionssted.  |

Bivirkninger rapporteret i forbindelse med højdosisbehandling (se afsnit 4.4) er inkluderet i følgende tabel:

| **Bivirkningstabel (Højdosisbehandling)** |
| --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme  |
| Frekvens ikke kendt | Leverabsces, sepsis |
| **Psykiske forstyrrelser:** |
| Frekvens ikke kendt | Personlighedsforandringera |
| **Nervesystemet:** |
| Meget almindelig | Cerebral lidelse, cerebellær lidelse,somnolens.  |
| Frekvens ikke kendt  | Koma, kramper, perifer motorisk neuropati,perifer sensorisk neuropati. |
| **Øjne:** |
| Meget almindelig | Corneal lidelse |
| **Hjerte:**  |
| Frekvens ikke kendt  | Kardiomyopatib |
| Luftveje, thorax og mediastinum: |
| Meget almindelig | Akut respiratorisk distress syndrom,Pulmonært ødem.  |
| **Mave-tarm-kanalen:** |
| Almindelig | Nekrotiserende colitis |
| Frekvens ikke kendt  | Gastrointestinal nekrose, gastrointestinalulceration, pneumatosis intestinalis, peritonitis |
| Lever og galdeveje: |
| Frekvens ikke kendt | Leverskade, hyperbilirubinæmi |
| **Hud og subkutant væv**  |
| Almindelig | Hud exfoliering |
| aPersonlighedsforandringer var rapporteret i forbindelse med cerebral og cerebellærdysfunktion.bMed efterfølgende død. |

Andre bivirkninger

Der er indberettet en diffus interstitiel pneumonitis uden klar årsag, der kan have været relateret til cytarabin, hos patienter behandlet med eksperimentelle mellemdoser af cytarabin (1 g/m2) med og uden andre kemoterapeutiske midler (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Der er indberettet et syndrom med pludseligt åndedrætsbesvær, der hurtigt udvikler sig til lungeødem og en radiografisk udtalt kardiomegali efter eksperimentel højdosisbehandling med cytarabin anvendt til behandling af recidiv leukæmi; Der er indberettet fatalt udfald.

*Nervesystemet*

Efter behandling med høje doser cytarabin ses der symptomer på cerebral eller cerebellær påvirkning såsom personlighedsforandringer, nedsat reaktionsevne, dysartri, ataksi, tremor, nystagmus, hovedpine, forvirring, somnolens, svimmelhed, koma, kramper etc. hos 8-37 % af de behandlede patienter. Forekomsten hos ældre (>55 år) kan være endnu højere. Andre prædisponerende faktorer er nedsat lever- og nyrefunktion, tidligere CNS-behandling (f.eks. strålebehandling) og alkoholmisbrug. CNS-forstyrrelser er i de fleste tilfælde reversible.

Risikoen for CNS-toksicitet stiger, hvis cytarabinbehandlingen - givet som høje i.v.-doser - kombineres med andre CNS-toksiske behandlinger, såsom strålebehandling eller høj dosis.

*Mave-tarm-kanalen*

Særligt ved behandling med høje doser af cytarabin kan mere alvorlige reaktioner forekomme

udover de almindelige symptomer. Interstitiel perforation eller nekrose med ileus og peritonitis er blevet rapporteret.

Leverabsces, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk venøse trombose) og pancreatitis er blevet observeret efter højdosisbehandling.

*Øvrige*

Rhabdomyolyse, amenoré og azoospermi er blevet rapporteret som følge af højdosisbehandling med cytarabin.

Intratekal brug

Cytarabin er ikke anbefalet til intratekal brug; følgende bivirkninger er imidlertid blevet indberettet ved sådan brug. Forventede systemiske reaktioner: knoglemarvsdepression, kvalme, opkastning. Svær rygmarvstoksicitet, der fører til quadriplegia og paralyse, nekrotiserende encefalopati, med eller uden kramper, blindhed og andre isolerede neurotoksiciteter er til tider blevet rapporteret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9** **Overdosering**

Ingen specifik antidot. Anbefalet håndtering ved overdosering inkluderer: ophør af

behandling, styring af efterfølgende knoglemarvssuppression med blod- eller blodplade transfusion og antibiotika ved behov. Doser af 4,5 g/m2 ved intravenøs infusion over 1 time hver 12. time for 12 doser har forårsaget en uacceptabel stigning i irreversibel CNS toksicitet og dødsfald.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0** **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: L 01 BC 01. Antineoplastiske stoffer, pyrimidin-analoger.

**5.1** **Farmakodynamiske egenskaber**

 Cytarabin, en pyrimidin-nucleosid-analog, er et neoplastisk stof, som hæmmer syntesen af deoxyribonucleinsyre. Det har også antivirale og immunsuppressive egenskaber. Detaljerede studier af den cytotoksiske virkningsmekanisme *in vitro* foreslår, at den primære virkning af cytarabin er hæmning af deoxycytidinsyntesen, selvom hæmning af cytidylkinaser og inkorporering af dette stof i nucleinsyrerne også kan spille en rolle for dets cytostatiske og cytocide virkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Cytarabin bliver deamineret til arabinofuranosyluracil i leveren og nyrerne. Efter intravenøs administration til mennesker er kun 5,8 % af den indgivne dosis udskilt uændret i urinen indenfor 12-24 timer, 90 % af dosis er udskilt som det deaminerede produkt. Cytarabin synes at blive metaboliseret hurtigt, primært i leveren og måske i nyrerne. Efter en enkelt høj intravenøs dosis falder blodniveauet til et umåleligt niveau indenfor 15 minutter hos de fleste patienter. Nogle patienter har ikke målbart cirkulerende lægemiddelstof så tidligt som 5 minutter efter injektionen.

 Lægemiddelstoffets halveringstid er 10 minutter.

 Cytarabin i højdosis når et 200 gange højere maksimalt plasmaniveau end det, som er observeret med et konventionelt dosisregime. Det maksimale plasmaniveau af den inaktive metabolit ARA-U ved højdosisregime er observeret efter kun 15 minutter. Den renale clearance er langsommere ved cytarabin i højdosis end med konventionelle doser af cytarabin. Efter højdosis på 1-3 g/m2 cytarabin som intravenøs infusion er der opnået niveauer på omkring 100-300 nanogram/ml i cerebrospinalvæsken.

 Det maksimale plasmaniveau er opnået omkring 20-60 minutter efter subkutan applikation. Ved sammenlignelige doser er disse signifikant lavere end de plasmaniveauer, som opnås efter intravenøs administration.

**5.3** **Prækliniske sikkerhedsdata**

Cytarabin er embryotoksisk og teratogent, når det gives til gnavere under organogenese ved klinisk relevante doser. Der er indberetninger om, at cytarabin forårsager udviklingstoksicitet, herunder skade på den udviklende hjerne, når det indgives i den peri- og postnatale periode.

Cytarabin er mutagent og klastogent og producerer malign transformation af gnaverceller *in vitro.*

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1** **Hjælpestoffer**

 Saltsyre (til pH-justering)

 Natriumhydroxid (til pH-justering)

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Uforligelighed af cytarabinopløsninger med forskellige lægemiddelstoffer er rapporteret f.eks.

 carbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluoruracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrocortisonhydrogensuccinat, insulin, methylprednisolonnatriumsuccinat, nafacillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (benzylpenicillinnatrium), methotrexat, prednisolonsuccinat.

 Uforligeligheden afhænger dog af adskillige faktorer (f.eks. koncentrationen af lægemidlet, det specifikke opløsningsmiddel, den endelige pH, temperatur). Specialiserede referencer skal konsulteres for specifik information om forligelighed.

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er anført i afsnit 6.6.

**6.3** **Opbevaringstid**

 18 måneder.

 Efter første åbning

 Efter første åbning skal produktet anvendes straks.

 Holdbarhed efter fortynding

 Efter fortynding erkemisk og fysisk stabilitet under brug påvist i 8 dage under 25 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for anvendte opbevaringstider og -betingelser, som normalt ikke bør overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4** **Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares mellem 15 ºC-25 ºC.

 Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

 Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser efter første åbning og efter fortynding af lægemidlet.

**6.5** **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 1 ml

 Injektionsvæsken er fyldt i et 2 ml Type 1 farveløst hætteglas med brombutylgummiprop og forseglet med *grøn* aftagelig aluminiumkapsel.

5 ml

Injektionsvæsken er fyldt i et 5 ml Type 1 farveløst hætteglas med brombutylgummiprop og forseglet med *blå* aftagelig aluminiumkapsel.

 10 ml

 Injektionsvæsken er fyldt i et 10 ml Type 1 farveløst hætteglas med brombutylgummiprop og forseglet med *rød* aftagelig aluminiumkapsel.

 20 ml

 Injektionsvæsken er fyldt i et 20 ml Type 1 farveløst hætteglas med brombutylgummiprop og forseglet med *gul* aftagelig aluminiumkapsel.

 Pakningsstørrelser: 1 hætteglas med 1 ml, 5 ml, 10 ml eller 20 ml.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Kun til engangsbrug.

 Cytarabin "Fresenius Kabi" er kun beregnet til intravenøs eller subkutan anvendelse.

Den fortyndede opløsning skal fremstå klar, farveløs og fri for synlige partikler.

 Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration, når opløsning og beholder tillader det.

Hvis opløsningen fremstår misfarvet eller indeholder synlige partikler, skal den kasseres.

Cytarabin "Fresenius Kabi" kan fortyndes med sterilt vand til injektionsvæsker, glucose-opløsning til intravenøs infusion (5 % w/v) eller natriumchloridopløsning til intravenøs infusion (0,9 % w/v).

Fortyndingskompatibilitetsstudie er udført med infusionsposer af polyolefin.

Det koncentrationsinterval, inden for hvilket der er påvist fysisk-kemisk stabilitet for cytarabin, er 0,04-4 mg/ml.

Hvis udkrystallisering observeres som resultat af, at produktet har været udsat for lave temperaturer, genopløses krystallerne ved opvarmning til 55ºC i ikke længere end 30 minutter og omrystes, indtil krystallerne er opløst. Afkøles før brug.

Når et hætteglas er åbnet, skal indholdet bruges med det samme og må ikke gemmes.

Infusionsvæsker, der indeholder cytarabin, skal bruges med det samme.

**Retningslinjer for håndtering af cytostatika**

Administration

Bør kun indgives af eller under overvågning af en kvalificeret læge, der har erfaring med anvendelse af kemoterapeutika til cancerbehandling.

Klargøring (retningslinjer)

1. Kemoterapeutika må kun klargøres til administration af sundhedspersonale, der er uddannet i sikker brug af præparatet.

2. Procedurer som fortynding og overførsel af præparatet til sprøjter må kun udføres i det dertil indrettede område.

3. Det sundhedspersonale, der udfører disse procedurer, skal være behørigt beskyttet med sikkerhedsbeklædning, handsker og øjenværn.

4. Gravide medarbejdere bør ikke håndtere kemoterapeutika.

Kontaminering

(a) Hvis præparatet kommer i kontakt med huden eller øjnene, skylles med rigelige mængder vand eller normal saltvandsopløsning. En mild creme kan bruges til at dulme den forbigående svie på huden. Søg lægehjælp, hvis præparatet er kommet i kontakt med øjnene.

(b) I tilfælde af spild skal operatørerne tage handsker på og tørre det spildte op med en svamp, som findes i området til dette formål. Skyl området to gange med vand. Kom al resterende opløsning og alle brugte svampe i en plastpose, og forsegl posen.

Bortskaffelse

Sprøjter, beholdere, absorberende materialer, opløsning og alt andet kontamineret materiale anbringes i en tyk plastpose eller anden form for uigennemtrængelig beholder og brændes ved 1.100 °C.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7.** **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

 Rapsgatan 7

 751 74 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB

Islands Brygge 57

2300 København S

**8.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 48669

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 8. februar 2021