

26. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cytarabine "Accord", injektions-/infusionsvæske, opløsning 100 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

 28563

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cytarabine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml 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.

Hvert 40 ml hætteglas indeholder 4 g cytarabin.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 5 g cytarabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette produkt er en klar farveløs opløsning, der er næsten helt fri for partikler.

PH-værdi: 7,0-9,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandling med cytarabin bør kun påbegyndes af eller ske i samråd med en læge med stor erfaring inden for behandling med cytostatika. Der kan kun gives generelle anbefalinger, da akut leukæmi næsten udelukkende behandles med kombinationer af cytostatika.

Dosisanbefalinger kan være i henhold til kropsvægt (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*

Doseringsskema til induktionsbehandling varierer afhængig af det anvendte regimen.

1. Kontinuerlig behandling:

De følgende doseringsskemaer har været anvendt til kontinuerlig behandling ved remissionsinduktion:

i) Hurtig injektion – 2 mg/kg/dag er en fornuftig startdosis. Gives i 10 dage. Der skal foretages daglige blodtællinger. Hvis der ikke ses antileukæmisk virkning og synlig toksicitet, kan dosis øges til 4 mg/kg/dag og fastholdes indtil behandlingseffekt eller tegn på toksicitet. Næste alle patienter kan opleve toksicitet med disse doser.

ii) 0,5 – 1,0 mg/kg/dag kan gives som infusion af op til 24 timers varighed. Resultater fra 1-times infusioner har været tilfredsstillende hos størstedelen af patienter. Efter 10 dage kan denne initiale daglige dosis øges til 2 mg/kg/dag afhængig af toksicitet. Fortsæt til toksicitet eller indtil remission.

1. Intermitterende behandling:

De følgende doseringsskemaer har været anvendt til intermitterende behandling ved remissionsinduktion:

i) 3-5 mg/kg/dag indgives intravenøst i fem på hinanden følgende dage. Efter to til ni dages hvileperiode gives endnu en behandling. Fortsæt 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 højere dosis være berettiget. Som hovedregel er det blevet set, at patienter kan tolerere højere doser, når de gives som hurtig intravenøs injektion sammenlignet med langsom infusion. Denne forskel skyldes den hurtige metabolisme af cytarabin og dermed kortere virkningsvarighed af den høje dosis.

ii) Cytarabin 100-200 mg/m2/24 timer har været anvendt som kontinuerlig infusion i 5-7 dage alene eller i kombination med andre cytostatika inklusive for eksempel et antracyklin. Yderligere cyklusser kan administreres med intervaller på 2-4 uger, indtil der opnås remission, eller uacceptabel toksicitet forekommer.

*2. Vedligeholdelsesbehandling*

Doseringsskema til vedligeholdelsesbehandling varierer afhængigt af det anvendte regimen.

De følgende doseringsskemaer har været anvendt til kontinuerlig behandling efter remissionsinduktion:

i) Remissioner, som er blevet induceret af cytarabin eller af andre lægemidler, skal vedligeholdes ved intravenøs eller subkutan injektion af 1 mg/kg en til to gange ugentligt.

ii) Cytarabin har også været administreret i doser på 100-200 mg/m2 som kontinuerlig infusion i 5 dage med månedlige intervaller som monoterapi eller i kombination med andre cytostatika.

*Højere doseringer*

Under streng medicinsk overvågning er cytarabin **2-3 g/m2** administreret som monoterapi eller i kombination med andre cytostatika som en intravenøs infusion i 1-3 timer hver 12. time i 2-6 dage (i alt 12 doser pr. cyklus). En total behandlingsdosis på 36 g/m2 må ikke overskrides. Frekvensen af behandlingscykler afhænger af responsen af behandlingen og hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet. Se også forsigtighedsregler om krav ved ophør af behandlingen (pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden hos børn er ikke fastslået.

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Patienter med nedsat lever eller nyrefunktion: Dosis skal reduceres.

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

*Ældre patienter*

Højdosisbehandling til patienter > 60 år må kun administreres efter nøje vurdering af risk/benefit.

Administration

For instruktion om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Cytarabine "Accord" er beregnet til intravenøs infusion eller injektion eller subkutan injektion.

Subkutan injektion er generelt veltolereret og kan anbefales ved vedlige­holdelses­behandling.

Cytarabin 100 mg/ml bør ikke administreres intratekalt.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed overfor cytarabin eller for et eller flere af hjælpestofferne for cytarabin injektion.

Anæmi, leukopeni og thrombocytopeni af non-malign ætiologi (f.eks. knoglemarvs-aplasi), medmindre lægen mener, at en sådan behandling er det mest lovende alternativ for patienten.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pædiatriske patienter

Sikkerheden ved brug af dette lægemiddel til børn er ikke fastslået.

Advarsler

Cytarabin er en potent hæmmer af knoglemarven. Hos patienter med kendt lægemiddelinduceret knoglemarvssuppression bør behandlingen initieres forsigtigt. Patienter i behandling med cytarabin skal monitoreres tæt og under induktionsterapi bør der foretages daglige undersøgelser af leucocyt- og trombocyttal. Regelmæssig undersøgelse af knoglemarven bør foretages efter at blastceller er fjernet fra det perifere blod.

Der bør være mulighed for at gribe ind i tilfælde af komplikationer, der kan være fatale, samt knoglemarvssuppression (infektioner, der stammer fra granulocytopeni og på anden måde svækket immunforsvar samt blødning pga. trombocytopeni). Der er rapporteret anafylaktiske reaktioner efter administration af cytarabin. Et tilfælde af anafylaksi, som har resulteret i akut kardiopulmonært stop og påkrævet genoplivning er blevet rapporteret. Dette forekom umiddelbart efter den intravenøse administration af cytarabin.

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 doseringsskemaer for cytarabin. Disse reaktioner inkluderer reversibel corneal toksicitet; cerebral og cerebellar dysfunktion, almindeligvis reversible; somnolens, kramper, alvorlig gastro-intestinal ulceration inklusive pneumatosis cystoides intestinalis, som kan føre til peritonitis, sepsis og leverabsces samt pulmonært ødem.

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

Forsigtighedsregler

Patienter, der behandles med cytarabin skal monitoreres tæt. Hyppige tællinger af leucocyt- og trombocyttal er obligatorisk. Behandlingen bør suspenderes eller modificeres, når lægemiddelinduceret marvdepression har resulteret i et blodpladetal på under 50.000 eller et polymorfkernetal 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 fire til syv dage. Hvis det er indiceret, bør behandlingen genoptages, når der er klare tegn på bedring af knoglemarven (vurderes efter successive undersøgelser af knoglemarven). For patienter, hvis behandling tilbageholdes indtil 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 fatal pulmonær toksicitet, adult respiratory distress syndrome (ARDS) og pulmonært ødem er forekommet efter højdosisbehandling med cytarabin.

Når intravenøse doser gives hurtigt, får patienterne ofte kvalme og kan kaste op flere timer efter. Dette problem har tendens til at være mindre alvorligt, når lægemidlet gives som infusion.

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.

Patienter med allerede eksisterende leverfunktionsnedsættelse

Både lever- og nyrefunktion bør monitoreres under behandling med cytarabin. Hos patienter med allerede eksisterende leverfunktionsnedsættelse skal cytarabin administreres med den yderste forsigtighed.

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

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.

Vaccine/immunsuppressive effekter/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, der tidligere har modtaget CNS- behandling såsom intratekal kemoterapi eller strålebehandling.

Samtidig granulocyttransfusion bør undgås, da der er rapporteret alvorlig respiratorisk insufficiens.

Tilfælde af kardiomyopati med døden til følge er rapporteret efter eksperimentel højdosisbehandling med cytarabin i kombination med cyclophosphamid som forberedelse af knoglemarvstransplantation.

**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 af flucytocin har vist sig at udeblive ved sådan 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. Brugen af digitoxin kan være et alternativ til sådanne patienter.

Gentamicin

Et *in-vitro* interaktionsstudie mellem gemtamicin og cytarabin viste en cytarabinrelateret antagonisme med 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.

Brug af cytarabin alene eller i kombination med andre immunsuppressive agents

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

**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. Kvinder skal anvende effektiv prævention i løbet af behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen.

**Amning**

Dette produkt bør normalt ikke gives til patienter, som er gravide eller ammer.

**Fertilitet**

Der er ikke udført fertilitetsstudier med henblik på at vurdere cytarabins reproduktions­toksicitet. Gonadal suppression resulterende i amenoré eller azospermi kan forekomme hos patienter, der er i cytarabinbehandling, især i kombination med alkylerende stoffer. Generelt forekommer disse virkninger at være relateret til dosis og behandlingslængde og kan være irreversible (se pkt. 4.8). Da cytarabin har et mutagent potentiale, der kan inducere kromosomskader i human sæd, bør mænd, som får cytarabin, og deres partner rådgives om brug af pålidelige præventionsmidler under og i op til seks måneder efter behandlingen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

De følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med cytarabinbehandling:

Hyppigheder er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000),

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

Bivirkninger ved cytarabin er dosisafhængige. De mest almindelige bivirkninger er af gastrointestinal karakter. Cytarabin er toksisk for knoglemarven og forårsager hæmatologiske bivirkninger.

***Infektioner og parasitære sygdomme***

Ikke almindelig: Sepsis (immunosuppression), cellulitis på injektionsstedet.

Ikke kendt: Pneumoni, leverabsces.

***Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)***

Ikke almindelig: Lentigo.

***Blod og lymfesystem***

Almindelig: Anæmi, megaloblastose, leukopeni, thrombocytopeni

Ikke kendt: Nedsat antal reticulocytter

Sværhedsgraden af disse bivirkninger er afhængig af dosis og doseringsskema. Der kan forventes cellulære forandringer i morfologien af knoglemarv og perifere udstryg.

***Immunsystemet***

Ikke almindelig: Anafylaksi.

Ikke kendt: Allergisk ødem.

***Metabolisme og ernæring***

Almindelig: Anoreksi, hyperurikæmi

***Nervesystemet***

Almindelig: Ved høje doser: cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsat bevidsthedsniveau, dysartri, nystagmus.

Ikke almindelig: Hovedpine, perifer neuropati.

Ikke kendt: Neural toksicitet, neurit, svimmelhed

***Øjne***

Almindelig: Reversibel hæmoragisk konjunktivitis (fotofobi, svie, synsforstyrrelser, øget tåresekretion), keratitis.

Ikke kendt: Konjunktivitis (kan forekomme med udslæt)

***Hjerte***

Ikke almindelig: Pericarditis.

Meget sjælden: Arytmi.

Ikke kendt: Sinusbradykardi.

***Luftveje, thorax og mediastinum***

Ikke almindelig: Pneumoni, dyspnø, ondt i halsen.

***Mave-tarmkanalen***

Almindelig: Dysfagi, mavesmerter, kvalme, opkastning, diaré, oral/anal inflammation eller ulceration.

Ikke almindelig: Øsofagitis, øsofageal ulceration, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende kolitis, peritonitis.

Ikke kendt: Pankreatitis

***Lever og galdeveje***

Almindelig: Reversible påvirkninger af leveren med øgede enzymniveauer.

Ikke almindelig: Gulsot.

Ikke kendt: Hepatisk dysfunktion.

***Hud og subkutane væv***

Almindelig: Reversible uønskede virkninger på huden såsom erytem, bulløs dermatitis, urticaria, vasculitis, alopeci.

Ikke almindelig: Hudulceration, pruritus.

Meget sjælden: Neutrofil ekkrin hidradenitis.

Ikke kendt: Fregner, udslæt, palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom.

***Knogler, led, muskler og bindevæv***

Ikke almindelig: Myalgi, arthralgi.

***Nyrer og urinveje***

Almindelig: Nedsat nyrefunktion, urinretention.

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***

Almindelig: Feber***,*** tromboflebitis på injektionsstedet.

Ikke almindelig: Brystsmerter.

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

Feber, myalgi, knoglesmerter, lejlighedsvist smerter i brystet, eksantem, konjunktivitis og kvalme kan forekomme 6-12 timer efter behandlingsstart. Kortikosteroider kan overvejes som profylakse og behandling. Hvis de er effektive, kan behandlingen med cytarabin fortsættes.

**Ud over de bivirkninger, der forekommer ved konventionelle doser, inkluderer bivirkninger som følge af højdosisbehandling med cytarabin:**

***Hæmatologisk toksicitet***

Ses som dyb pancytopeni, der kan vare 15-25 dage sammen med alvorligere knoglemarvs-aplasi, end der ses ved konventionelle doser.

***Infektioner og parasitære sygdomme***

Sepsis, leverabsces

***Nervesystemet***

Efter behandling med høje doser cytarabin ses der symptomer på cerebral eller cerebellar påvirkning såsom personlighedsforandringer, nedsat reaktionsevne, dysartri, ataksi, tremor, nystagmus, hovedpine, forvirring, somnolens, svimmelhed, koma, kramper osv. hos 8-37 % af de behandlede patienter. Perifere motoriske og sensoriske neuropatier er også blevet rapporteret med højdosisbehandling. 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 cytarabinbehandling gives som høje intravenøse doser i kombination med andre CNS-toksiske behandlinger, såsom strålebehandling eller højdosisbehandling.

***Corneal og conjunktival toksicitet***

Reversibel læsion af cornea og hæmorrhagisk conjunktivitis er blevet beskrevet. Disse fænomener kan forebygges eller mindskes med installation af øjendråber med kortikosteroid.

***Hud og subkutane væv***

Hududslæt, der medfører afskalning, alopeci.

Virale, bakterielle, fungicide og parasitære infektioner eller saprofytiske infektioner, hvor som helst i kroppen, kan være forbundet med brugen af cytarabin alene eller i kombination med andre immunsuppressive midler efter immunsuppressive doser, der påvirker den cellulære eller humorale immunitet. Disse infektioner kan være milde, men også svære.

Et såkaldt cytarabin-syndrom er blevet beskrevet. Det er karakteriseret ved feber, myalgi, knoglesmerter, lejlighedsvise brystsmerter, makulopapuløst hududslæt, konjunktivitis og utilpashed. Dette ses sædvanligvis 6-12 timer efter administration af lægemidlet. Kortikosteroider har vist sig at være velegnede til at behandle eller forebygge dette syndrom. Hvis disse symptomer skønnes at kunne behandles, bør behandling med kortikosteroider overvejes sammen med fortsat behandling med cytarabin.

***Mave-tarmkanalen***

Især ved behandling med høje doser cytarabin kan der opstå mere alvorlige reaktioner ud over de almindelige symptomer. Der er rapporteret om intestinal perforation eller nekrose ledsaget af ileus og peritonitis.

Der er set leverabscesser, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk venetrombose) og pankreatitis efter højdosisbehandling.

***Luftveje, thorax og mediastinum***

Der kan udvikles de samme kliniske tegn som ved lungeødemer/ARDS, særligt i forbindelse med højdosisbehandling. Denne reaktion skyldes sandsynligvis en beskadigelse af alveolekapillærerne. Det er vanskeligt at vurdere hyppigheden (angivet som 10-26 % i forskellige publikationer), idet patienterne oftest har haft recidiv, hvor andre faktorer kan være medvirkende til reaktion.

***Andre***

Der er rapporteret om kardiomyopati og rhabdomyolyse efter cytarabinbehandling. Der er rapporteret om et tilfælde af anafylaksi, der medførte kardiopulmonært stop og krævede genoplivning. Dette indtrådte umiddelbart efter intravenøs administration af cytarabin.

De gastrointestinale bivirkninger reduceres, hvis cytarabin administreres via infusion. Det anbefales at anvende lokaltvirkende glukokortikoider til profylakse af hæmoragisk konjunktivitis.

Amenorré og azoospermi (se pkt. 4.6).

Cytarabin anbefales ikke til intratekal administration; de følgende bivirkninger er imidlertid rapporteret for sådan brug. Forventede systemiske reaktioner: knoglemarvsdepression, kvalme, opkastning. Der er lejlighedsvis rapporteret om svær rygmarvstoksicitet med kvadriplegi og paralyse til følge, nekrotiserende encefalopati, blindhed og andre isolerede neurotoksiciteter.

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 af overdosering inkluderer: Seponering af behandlingen efterfulgt af behandling af knoglemarvsdepression inklusive transfusion af helblod eller trombocytter og antibiotika efter behov. Tolv doser af 4,5 g/m2 ved intravnøs infusion over 1 time hver 12. time inducerer reversibel og fatal toksicitet i centralnervesystemet.

 Cytarabin kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Pyrimidin-analog, ATC-kode: L01BC01.

Cytarabin, der er en pyrimidinnukleosidanalog, er et antineoplastisk middel, der hæmmer syntesen af deoxyribonukleinsyre specifikt i S-fasen af cellecyklus. Det har også antivirale og immunosuppressive egenskaber. Detaljerede studier af den cytotoksiske mekanisme *in vitro* tyder på, at cytarabins primære virkning er hæmning af deoxycytidinsyntesen, via dets aktive triphosphat-metabolit arabinofuranosyl-cytosintriphosphat ARA-CTP, selvom hæmning af cytidylkinasen og inkorporeringen af stoffet i nukleidsyrer også kan spille en rolle i dets cytostatiske og celledræbende virkninger.

Cytarabin i højdosisregimener kan overvinde resistens hos leukæmiske celler, der ikke længere responderer på konventionelle doser. Adskillige mekanismer forekommer at være involveret i denne resistens:

Forøgelse af mængden af substrat

Forøget intracellulær pool af ARA-CTP, da der er en positiv korrelation mellem intracellulær retention af ARA-CTP og procentdelen af celler i S-fasen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cytarabin deamineres til arabinofuranosyluracil i leveren og nyrerne. Efter intravenøs administration hos mennesker bliver kun omkring 5,8 % af den administrerede dosis udskilt uomdannet i urinen i løbet af 12-24 timer, 90 % af dosis udskilles som det inaktive deaminerede produkt, arabinofuranosyluracil (ARA-U). Cytarabin metaboliseres tilsyneladende hurtigt, primært via leveren og måske via nyrerne. Efter høje intravenøse enkeltdoser falder blodniveauerne til umålbare niveauer inden for 15 minutter hos de fleste patienter. Hos nogen patienter kan der allerede 5 minutter efter injektionen ikke påvises cirkulerende lægemiddel. Lægemiddelstoffets halveringstid er 10 minutter.

Cytarabin i højdosis når et maksimalt plasmaniveau, der er 200 gange højere end det, som er observeret med et konventionelt dosisregimen. Det maksimale plasmaniveau af den inaktive metabolit ARA-U ved højdosisregimen 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 i cerebrospinalvæsken på omkring 100-300 nanogram/ml.

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Der findes ikke andre relevante, prækliniske data end dem, der allerede er nævnt i andre afsnit af dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogol 400

Trometamol (til justering af pH-værdi)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Uforligeligheder med: carbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, gentamicinsulfat, heparin­natrium, hydrokotisonnatriumsuccinat, almindelig insulin, methotrexat, 5-fluorouracil, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium, (benzylpenicillin), methyl­prednisolonsuccinat, natriumsuccinat.

 Uforligeligheden afhænger dog af adskillige faktorer (f.eks. koncentrationerne af lægemidlet, det specifikke fortyndingsmiddel, 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 pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

I brug-stabilitet: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i natriumchlorid injektionsvæske (0,9 % w/v) og glucose injektionsvæske (5 % w/v) i op til 24 timer ved temperaturer under 25 °C og op til 72 timer ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes med det samme 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**

 Må ikke opbevares over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

Vedrørende opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt.6.3

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ml:

Injektionsvæske er fyldt i et 2 ml Type I farveløst hætteglas med 13 mm grå gummiprop og 13 mm transparent blå aftagelig aluminiumkapsel/13 mm kongeblå aftagelig aluminiumkapsel

 5 ml:

Injektionsvæske er fyldt i et 5 ml Type I farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og 20 mm transparent blå aftagelig aluminiumkapsel/20 mm kongeblå aftagelig aluminiumkapsel.

 10 ml:

Injektionsvæske er fyldt i et 10 ml Type I farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og 20 mm transparent blå aftagelig aluminiumkapsel/ 20 mm kongeblå aftagelig aluminiumkapsel.

20 ml:

Injektionsvæske er fyldt i et 20 ml Type I farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og 20 mm kongeblå aftagelig aluminiumkapsel.

40 ml

Injektionsvæsken er fyldt i 50 ml type I farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og 20 mm kongeblå aftagelig aluminiumkapsel.

50 ml

Injektionsvæsken er fyldt i 50 ml type I farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og 20 mm violet aftagelig aluminiumkapsel.

Pakningsstørrelser

1×1 ml hætteglas og 5×1 ml hætteglas

1×5 ml hætteglas og 5×5 ml hætteglas

1×10 ml hætteglas

1×20 ml hætteglas

1×40 ml hætteglas

1×50 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

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

Når et hætteglas er åbnet, skal indholdet bruges med det samme. Kassér eventuelt ubrugt indhold.

Vand til injektionsvæsker, 0,9 % w/v natriumchlorid eller 5 % w/v dextrose er almindeligt anvendte infusionsvæsker for cytarabin (se pkt. 6.3). Cytarabine "Accord" må ikke blandes med andre lægemidler bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**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

* Kemoterapeutika må kun klargøres til administration af sundhedspersonale, som er uddannet i sikker brug af præparatet.
* Procedurer som fortynding og overførsel af præparatet til sprøjter må kun udføres i det dertil indrettede område.
* Det sundhedspersonale, som udfører disse procedurer, skal være passende beskyttet med sikkerhedsbeklædning, handsker og øjenværn.
* Gravide medarbejdere bør ikke håndtere kemoterapeutika.

Bortskaffelse og kontaminering

Destruktion: produktet placeres i en affaldspose til højrisikoprodukter (cytotoksiske produkter) og brændes ved 1100 °C.

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

I tilfælde af spild: begræns adgangen til det berørte område og bær passende beskyttelse, herunder handsker og sikkerhedsbriller. Begræns spredning af produktet og rengør området med absorberende papir/materiale. Spild kan også håndteres med 5 % natriumhypochlorit. Spildområdet skal vaskes med rigelige mængder vand. Læg det kontaminerede materiale i en spildsikker affaldspose til cytotoksiske produkter og brænd det ved 1100 °C.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51562

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. oktober 2023