

12. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cytarabine "Accord", injektions-/infusionsvæske, opløsning 20 mg/ml**

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

28563

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cytarabine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 20 mg cytarabin.

Hvert hætteglas med 2 ml opløsning indeholder 40 mg cytarabin.

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 100 mg cytarabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder <1 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH: 7,0 til 9,5

Osmolaritet: Ca. 300 mOsmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til remissionsinduktion ved akut myeloid leukæmi hos voksne og andre akutte leukæmier hos voksne og børn, herunder profylakse og behandling af CNS-involvering (meningeal leukæmi).

**4.2 Dosering og administration**

Cytarabine "Accord" er beregnet til intravenøs, intramuskulær, subkutan eller intratekal brug.

Subkutan injektion er generelt veltolereret og kan anbefales, når det anvendes til vedligeholdelsesbehandling.

Cytarabin "Accord" kan fortyndes med sterilt vand til injektionsvæsker, glukoseopløsning til intravenøs infusion eller natriumchloridopløsning til intravenøs infusion.

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.

**Remissionsinduktion**

**Kontinuerlig behandling:** Den sædvanlige dosis ved leukæmi er 2 mg/kg/dag ved hurtig intravenøs injektion daglig i 10 dage. Hvis der ikke ses terapeutisk respons eller toksicitet efter ti dage, kan dosis øges til 4 mg/kg/dag, indtil der ses en tydelig terapeutisk respons eller toksicitet. Næsten alle patienter kan opleve toksicitet med disse doser.

Alternativt kan 0,5 til 1 mg/kg/dag infunderes daglig i 1-24 timer i 10 dage og derefter med 2 mg/kg/dag indtil der observeres toksicitet. Fortsæt til der ses toksicitet eller indtil der sker remission. Resultater fra 1-times infusioner har været tilfredsstillende hos størstedelen af patienter.

**Intermitterende behandling:** Cytarabin kan gives som intermitterende intravenøse doser på 3-5 mg/kg daglig i fem på hinanden følgende dage. Dette behandlingsforløb kan gentages efter 2 til 9 dages hviletid og gentages, indtil der udvises terapeutisk respons eller toksicitet.

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

Hvis en patient hverken udviser toksicitet eller remission efter et rimeligt forsøg, kan forsigtig administration af højere dosis generelt være berettiget. Som hovedregel tolererer patienter højere doser bedre, når de gives som hurtig intravenøs injektion sammenlignet med langsom infusion. Denne forskel skyldes cytarabins hurtige metabolisme og dermed kortere virkningsvarighed af den høje dosis.

Cytarabin er blevet indgivet i doser af 100-200 mg/m2/24 timer ved kontinuerlig infusion i 5-7 dage alene eller i kombination med andre cytostatika inklusive for eksempel et antracyklin. Yderligere forløb kan administreres med intervaller på 2-4 uger, indtil der opnås remission, eller der forekommer uacceptabel toksicitet.

**Vedligeholdelsesbehandling:** For at opretholde remission kan doser på 1 mg/kg gives intravenøst eller subkutant en eller to gange om ugen.

Cytarabin er også blevet 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.

**Intratekalt**

Der er blevet administreret doser på mellem 5 og 30 mg/m² BSA.

Til behandling af meningeal leukæmi gives en dosis på 30 mg/m² BSA en gang hver fjerde dag, indtil cerebrospinalvæsken er normal, efterfulgt af yderligere en dosis. Injektionen skal ske langsomt. Se pkt. 4.8.

**Høj dosering**

Cytarabin **2-3 g/m2** er 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. forløb) under streng medicinsk overvågning. En total behandlingsdosis på **36 g/m2** må ikke overskrides. Hyppigheden af behandlingsforløb afhænger af responsen af behandlingen og hæmatologisk og ikke-hæmatologisk toksicitet. Se også forsigtigheds­regler om krav ved ophør af behandlingen (se pkt. 4.4).

**Pædiatriske patienter**

Børn ser ud til at tolerere højere doser end voksne, og hvor dosisintervaller er angivet, skal børn have den højere dosis og voksne den lavere.

**Patienter med nedsat lever- og 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**

Højdosisbehandling til patienter > 60 år må kun administreres efter nøje vurdering af risk/benefit. 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 gives særlig opmærksomhed til lægemiddelinduceret leukopeni, trombocytopeni og anæmi med passende initiation af støttende terapi, når det er angivet.

**Administration**

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for cytarabin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anæmi, leukopeni og thrombocytopeni af non-malign ætiologi (f.eks. knoglemarvs-aplasi), medmindre fordelene opvejer risikoen.

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

Under graviditet bør cytarabin kun administreres under streng indikation, hvor fordelene ved lægemidlet til moderen skal opvejes mod mulige farer for fosteret (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kun læger med erfaring i kræftkemoterapi bør anvende cytarabin.

Cytarabin må kun anvendes med stor forsigtighed til patienter, som for nylig har fået strålebehandling eller andre cytotoksiske stoffer.

Cytarabin må kun anvendes med forsigtighed i henhold til anvisningerne fra en onkolog, som har faciliteterne til regelmæssig monitorering af kliniske, biokemiske og hæmatologiske virkninger under og efter administration.

Cytarabin er en kraftig knoglemarvssuppressant; sværhedsgraden afhænger af lægemidlets dosis og tidsplan for administration. Hos patienter med kendt lægemiddelinduceret knoglemarvssuppression bør behandlingen initieres forsigtigt. Patienter i behandling med dette lægemiddel 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 skal være faciliteter til rådighed som muliggør indgriben i tilfælde af komplikationer, der kan være dødelig knoglemarvssuppression (infektion, der stammer fra granulocytopeni og på anden måde svækket immunforsvar samt blødning pga. trombocytopeni).

Patienter, som får cytarabin, skal monitoreres tæt. Der skal udføres hyppige trombocyt- og leukocyttællinger. Behandlingen bør suspenderes eller modificeres, når lægemiddel-induceret 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 12 til 24 dage. Hvis det er indiceret, kan behandlingen genoptages, når der er klare tegn på bedring af knoglemarven (vurderes efter undersøgelser af knoglemarven). Hos patienter, som først får lægemidlet, når de perifere blodværdier er "normale", kan sygdommen komme ud af kontrol.

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 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 er forekommet anafylaktiske reaktioner efter administration af cytarabin. Der er indberettet et tilfælde af anafylaksi, som har resulteret i akut kardiopulmonært stop og påkrævet genoplivning. Dette forekom umiddelbart efter den intravenøse administration af cytarabin.

Periodiske kontroller af knoglemarv samt lever- og nyrefunktion bør foretages hos patienter, som får cytarabin.

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 med nedsat dosis til patienter, hvis leverfunktion er dårlig. Det synes imidlertid ikke nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

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

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 understøttende og farmakologiske foranstaltninger, som er nødvendige for at få kontrol over dette problem.

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

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

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

Der er indberettet om forsinket progressiv opadstigende paralyse resulterende i død hos børn med AML efter konventionelle doser af intratekal og intravenøs cytarabin i kombination med andre lægemidler.

*Immunosuppressive virkninger/øget modtagelighed for infektioner*

Administration af levende eller levende svækkede vacciner til patienter, der er immunkompromitterede pga. kemoterapeutiske stoffer, herunder cytarabin, kan medføre alvorlige eller fatale infektioner. Vaccination med en levende vaccine bør undgås hos patienter, der får cytarabin. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres; dog kan responsen på sådanne vacciner være reduceret.

*Højdosisbehandling*

Risikoen for CNS-toksicitet øges, hvis høje doser af cytarabin er givet i kombination med anden CNS-toksisk behandling såsom strålebehandling eller hos patienter, der tidligere har modtaget CNS-behandling som intratekal kemoterapi.

Der er forekommet perifer motorisk og sensorisk neuropati efter konsolidering med høje doser af cytarabin, daunorubicin og asparaginase 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 til tider dødelig pulmonal toksicitet, akut lungesvigt (ARDS) og pulmonalt ødem er forekommet efter højdosisbehandling med cytarabin.

Der er indberettet tilfælde af kardiomyopati med efterfølgende død efter eksperimentel højdosisbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid som forberedelse til knoglemarvstransplantation.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden hos børn er ikke fastlagt.

**Natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

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

Digoxin

Der er observeret reversibelt fald i steady-state plasmakoncentrationer af digoxin og renal udskillelse af glykosid hos patienter, som fik beta-acetyldigoxin og kemoterapeutiske regimer indeholdende cyclophosphamid, vincristin og prednison med eller uden cytarabin eller procarbazin. Begrænsede data tyder på, at omfanget af GI-absorptionen af digitoxin ikke påvirkes væsentligt af samtidig administration af kombinationskemoterapiregimer, der vides at reducere absorptionen af digoxin. 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* forsøg tyder på, at cytarabin kan antagonisere aktiviteten af gentamycin mod *Klebsiella pneumoniae*. Hos patienter, som får cytarabin og bliver behandlet med gentamicin for en *K. pneumoniae*-infektion, kan mangel på hurtig terapeutisk respons indicere behovet for en reevaluering af den antibakterielle behandling.

5-fluorocytosin

5-fluorocytosin bør ikke administreres sammen med cytarabin, da den terapeutiske effekt af 5-fluorocytosin har vist sig at udeblive ved sådan behandling.

Anvendelse af cytarabin alene eller i kombination med andre immunosuppressive stoffer

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.

Cytostatiske antibiotika:

Der kan forekomme øget toksicitet efter samtidig brug af cytarabin og idarubicin.

Methotrexat:

Der er evidens for farmakodynamisk interaktion mellem methotrexat og cytarabin, der medfører encephalopati.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention til mænd og kvinder

Kvinder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingen. Eftersom cytarabin har et mutagent potentiale, der kan fremkalde kromosomale skader i humane spermatozoer, bør mænd, der behandles med cytarabin, og deres partner rådes til at anvende effektiv prævention under og i mindst 3 måneder efter behandlingen.

**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 til at være relateret til dosis og behandlingslængde og kan være irreversible (se pkt. 4.8).

**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 af sådanne spædbørn anbefalelsesværdig.

**Amning**

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.

Dette produkt bør normalt ikke gives til mødre, der ammer.

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

Ikke mærkning.

Cytarabin påvirker ikke 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 estimeres ud fra forhåndenværende data).

De hyppigste bivirkninger omfatter kvalme, opkastning, diarré, feber, udslæt, anoreksi, oral og anal inflammation eller sårdannelse og hepatisk dysfunktion.

Blod- og lymfesystem: Da cytarabin er et knoglemarvssuppresserende middel, kan anæmi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastose og reducerede retikulocytter forventes som følge af administrationen. Sværhedsgraden af disse bivirkninger afhænger af dosis og tidsplan. Der kan forventes cellulære ændringer i knoglemarvens morfologi og perifere udslæt.

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | *Ikke almindelig:*  Sepsis (immunosuppression), cellulitis på injektionsstedet  *Ikke kendt:*  Pneumoni, leverabsces |
| **Immunsystemet** | *Ikke kendt:*  Anafylaksi, allergisk ødem |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | *Ikke almindelig:*  Lentigo |
| **Blod- og lymfesystem** | *Almindelig:*  Trombocytopeni, anæmi, megaloblastær anæmi, leukopeni  *Ikke kendt:*  Neutropeni, febril neutropeni |
| **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 og paraplegi ved intratekal administration  *Ikke kendt:*  Svimmelhed, neurit, neural toksicitet |
| **Øjne** | *Almindelig:*  Reversibel hæmoragisk konjunktivit (fotofobi, brænden, synsforstyrrelser, øget tåresekretion), keratitis, konjunktivitis (kan forekomme med udslæt) |
| **Hjerte** | *Ikke almindelig:*  Pericarditis  *Meget sjælden:*  Arytmi  *Ikke kendt:*  Sinusbradykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | *Ikke kendt:*  Tromboflebitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | *Ikke almindelig:*  Dyspnø, ondt i halsen |
| **Mave-tarm-kanalen** | *Almindelig:*  Dysfagi, kvalme, opkastning, diarré, oral og anal inflammation eller ulceration, mavesmerter  *Ikke almindelig:*  Øsofagitis, øsofageal ulceration, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende kolitis, peritonitis  *Ikke kendt:*  Pancreatit, gastrointestinal nekrose |
| **Lever og galdeveje** | *Almindelig:*  Reversible påvirkninger af leveren med øgede enzymniveauer  *Ikke kendt:*  Hepatisk dysfunktion, gulsot |
| **Hud og subkutane væv** | *Almindelig:*  Reversible uønskede virkninger på huden såsom erytem, bulløs dermatitis, urticaria, vasculitis, alopeci (højdosisbehandling)  *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 kendt:*  Brystsmerter og reaktion på injektionsstedet (smerte og betændelse på de subkutane injektionssteder) |
| **Undersøgelser** | *Ikke kendt:*  Reducerede retikulocytter, cellulære ændringer i knoglemarvens morfologi og perifere udslæt |

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

Feber, myalgi, knoglesmerter, lejlighedsvise brystsmerter, 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.

**Efter intratekal brug**

***Nervesystemet***

Risikoen for CNS-toksicitet stiger, hvis cytarabinbehandling - givet som høje i.v.-doser eller intratekalt - kombineres med andre CNS-toksiske behandlinger, såsom strålebehandling, højdosis eller intratekal methotrexat eller hvis givet intratekalt i korte intervaller eller i doser på mere end 30 mg/m2.

Efter intratekal behandling er der indberettet nekrotiserende leukopenalopati, knoglemarvsdepression, myelopati der resulterer i para- eller kvadriplegi, lammelse og andre isolerede neurotoksiciteter.

***Øjne***

Blindhed.

***Mave-tarmkanalen***

Kvalme, opkastning.

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

Hovedpine, feber og/eller symptomer på en arachnoiditis.

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

Der er rapporteret svær og undertiden dødelig CNS-, mave-tarm- og pulmonal toksicitet (andet end hvad der ses ved konventionelle behandlingsregimer med cytarabin) efter eksperimentelle doseringsplaner for cytarabin. Disse reaktioner omfatter reversibel korneal toksicitet, cerebral og cerebellar dysfunktion, normalt reversibel, somnolens, krampeanfald, alvorlige mave-tarm-sår, herunder pneumatosis cysteroides intestinalis, der medfører peritonitis, samt sepsis, leverabsces og pulmonalt ødem.

***Infektioner og parasitære sygdomme***

Sepsis, leverabsces

***Blod og lymfesystem***

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

***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, perifere motoriske og sensoriske neuropatier 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 cytarabinbehandling - givet som høje i.v.-doser - kombineres med andre CNS-toksiske behandlinger, såsom strålebehandling eller højdosisbehandling med cytotoksisk stof.

***Corneal og conjunktival toksicitet:***

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

***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.

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.

***Mave-tarmkanalen***

Gastrointestinal nekrose, nekrotiserende colitis, gastrointestinal ulceration (herunder pneumatose cystoider intestinalis, der fører til peritonitis).

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

***Lever og galdeveje***

Der er observeret leverskader med øget hyperbilirubinæmi hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk venøs trombose) og pankreatitis efter højdosisbehandling.

***Hud og subkutane væv***

Hududslæt, der medfører afskalning, alopeci.

***Øvrige***

Der er indberettet kardiomyopati med efterfølgende død og rhabdomyolyse efter cytarabinbehandling. Der er indberettet et tilfælde af anafylaksi, som resulterede i kardiopulmonært stop og påkrævet 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.

Amenoré og azoospermi (se pkt. 4.6).

Virale, bakterielle, fungicide, parasitære eller saprofytiske infektioner i en hvilken som helst del af kroppen kan sættes 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.

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**

Der er ingen specifik antidot mod cytarabinoverdosering. 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 intravenøs infusion over 1 time hver 12. time inducerer reversibel og fatal toksicitet i centralnervesystemet.

I tilfælde af intratekal overdosering: væske bør straks erstattes af isotonisk saltopløsning.

Cytarabin kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:Antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidin-analoger, ATC-kode: L01BC01.

**Virkningsmekanisme**

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**

*Intravenøs administration*

Biotransformation

Cytarabin deamineres til arabinofuranosyluracil i leveren og nyrerne. Cytarabin metaboliseres tilsyneladende hurtigt, primært via leveren og måske via nyrerne.

Elimination

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). 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.

*Subkutan administration*

Absorption

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.

*Intratekal administration*

Absorption

Cytarabin bør indgives intratekalt som profylakse og når CNS-leukæmi behandles, da cytarabin administreret den intravenøse vej kun krydser blod-hjernebarrieren i begrænset omfang. Intratekal administration af cytarabin resulterer i meget lave plasmakoncen­trationer.

**5.3 Non-kliniske 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. Der er ingen data fra fertilitetsstudier, men abnormaliteter i sædcellehoveder er set i mus efter behandling med cytarabin.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Opløsninger af cytarabin er rapporteret at være uforenelige med forskellige lægemidler som f.eks. carbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluorouracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison-natriumsuccinat, almindelig insulin, methyl-prednisolonsuccinat, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (benzylpenicillin), methotrexat, prednisolonsuccinat.

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, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Før brug: 3 år.

I brug: Kemisk og fysisk stabilitet under brug har vist sig ved 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml og 4,0 mg/ml koncentration. Produktet er stabilt i 8 dage ved under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre metoden til fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml: Klart hætteglas med butylgummiprop og blå aftagelig aluminiumkapsel.

5 ml: Klart hætteglas med butylgummiprop og rød aftagelig aluminiumkapsel.

Hætteglas er pakket med overfladisk plastikbeklædning sammen med ikke-PVC-base.

Pakningsstørrelser:

2 ml: 1 hætteglas, 5 hætteglas og 25 hætteglas

5 ml: 1 hætteglas, 5 hætteglas og 25 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

Cytarabine "Accord" er beregnet til intravenøs, intramuskulær, subkutan eller intratekal brug.

Den fortyndede opløsning skal være klar, farveløs og fri for synlige partikler. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det.

Hvis opløsningen forekommer misfarvet eller indeholder synlige partikler, skal den kasseres. Cytarabine "Accord" kan fortyndes med sterilt vand til injektionsvæsker, 5 % w/v dextrose eller 0,9 % w/v natriumchlorid.

Hvis cytarabin kommer i kontakt med huden, skal det udsatte område skylles med rigelige mængder vand og dernæst vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis opløsningen kommer i øjnene, skylles forsigtigt med store mængder vand, hvorefter en øjenlæge omgående kontaktes.

Gravide medarbejdere skal udelukkes fra at arbejde med dette lægemiddel.

**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, som 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. Sundhedspersonalet, som udfører disse procedurer, skal være passende beskyttet med sikkerhedsbeklædning, handsker og øjenværn.
4. Gravide medarbejdere må ikke håndtere kemoterapeutika.

**Kontaminering**

**(a)** Hvis stoffet kommer i kontakt med huden eller øjnene, skal det berørte området vaskes med rigelige mængder vand eller normal saltvandsopløsning. En mild creme kan anvendes til at behandle forbigående svien i huden. Der skal søges lægehjælp, hvis øjnene er påvirket.

**(b)** I tilfælde af spild skal medarbejdere tage handsker på og opsamle det spildte materiale med en svamp, der opbevares i området med henblik herpå. Skyl området to gange med vand. Læg alle opløsninger og svampe i en plastpose og forsegl den.

**Bortskaffelse**

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59065

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. juli 2024