

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cytarabin Fresenius Kabi 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 100 mg cytarabin.

Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mg cytarabin.

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 500 mg cytarabin.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 1 g cytarabin.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 2 g cytarabin.

Hjelpestoffer:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

pH 7,0-9,5

Osmolaritet: 250-400 mOsm/liter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cytostatikum. Til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Som intravenøs infusjon eller injeksjon eller subkutan injeksjon.

Bare generelle anbefalinger kan gis, da akutt leukemi nesten utelukkende behandles med kombinasjoner av cytostatika.

Doseringsanbefalinger kan konverteres fra kroppsvektrelaterte til kroppsoverflaterelaterte ved bruk av nomogrammer.

1) Induksjon av remisjon: Voksne

a) Kontinuerlig behandling:

i) Rask injeksjon - **2 mg/kg/dag** er en passende startdose. Administreres i 10 dager. Blodcelletellinger skal utføres daglig. Dersom ingen antileukemisk effekt eller tilsynelatende toksisitet ses, økes dosen til

4 mg/kg/dag og opprettholdes inntil åpenbar terapeutisk respons eller toksisitet. Nesten alle pasienter opplever toksisitet ved disse dosene.

ii) **0,5-1,0 mg/kg/dag** kan gis som en infusjon på inntil 24 timers varighet. Resultatene fra 1-timers infusjoner har vært tilfredsstillende hos de fleste pasienter. Etter 10 dager kan denne startdosen økes til **2 mg/kg/dag** avhengig av toksisitet. Fortsett inntil toksisitet eller remisjon oppstår.

b) Intermitterende behandling:

3-5 mg/kg/dag administreres intravenøst hver dag i fem påfølgende dager. Etter en hvileperiode på 2-9 dager gis en ytterligere kur. Fortsett inntil respons eller toksisitet oppstår.

Det første holdepunktet for bedring av margin er rapportert å oppstå 7-64 dager (gjennomsnittlig 28 dager) etter oppstart av behandlingen.

Dersom en pasient verken viser toksisitet eller remisjon etter et rimelig forsøk, er forsiktig administrering av høyere doser vanligvis anbefalt. Vanligvis tolererer pasienter høyere doser når de gis som rask intravenøs injeksjon, sammenlignet med langsom infusjon. Denne forskjellen skyldes rask metabolisme av cytarabin og dermed kort virkningstid ved høy dose.

2) Vedlikeholdsbehandling:

Remisjon som har blitt induert av cytarabin eller andre legemidler, kan opprettholdes ved intravenøs eller subkutan injeksjon av **1 mg/kg** én eller to ganger ukentlig.

Pediatrisk populasjon:

Barn ser ut til å tolerere høyere doser av cytarabin enn voksne, og når doseringsområdene er angitt, bør barn få den høyere dosen.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Dosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

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

Eldre pasienter:

Det er ingen informasjon som tyder på at dosejustering er nødvendig hos eldre. Eldre pasienter tolererer imidlertid ikke legemiddeltoksisitet like godt som yngre pasienter, og spesiell oppmerksomhet bør derfor gis til legemiddelindusert leukopeni, trombocytopeni og anemi, med hensiktsmessig initiering av støttende behandling ved behov.

4.3 Kontraindikasjoner

Behandling med cytarabin skal ikke vurderes hos pasienter med alvorlig benmargssuppresjon. Cytarabin skal ikke benyttes til behandling av ikke-malign sykdom, med unntak av immunsuppresjon.

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

Degenerativ og toksisk encefalopati, spesielt etter bruk av metotreksat eller behandling med ioniserende stråling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt: Kun leger med erfaring innen kjemoterapi mot kreft skal bruke cytarabin.

Advarsler:

Hematologiske effekter: Cytarabin er en potent benmargshemmer. Effekten avhenger av legemiddeldose og administreringsplan. Behandling bør startes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende legemiddelindusert benmargssuppresjon. Pasienter som får dette legemidlet må være under nøye medisinsk overvåking, og ved induksjonsbehandling bør leukocytter, hemoglobin og blodplater telles daglig. Undersøkelser av benmargen bør utføres hyppig etter at blastceller har forsvunnet fra det perifere blodet.

Den viktigste toksiske effekten av cytarabin er benmargssuppresjon med leukopeni, trombocytopeni, anemi, megaloblastose og redusert antall retikulocytter. Mindre alvorlig toksistet omfatter kvalme, oppkast, diare og abdominalsmerter, oral sårdannelse og nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.8).

Etter 5 dagers kontinuerlig infusjon eller akutte injeksjoner på 50 mg/m² til 600 mg/m², følger reduksjon av hvite blodceller et bifasisk forløp. Uavhengig av initialverdiene, dosenivået eller doseringsplan, forekommer en innledende nedgang i løpet av de første 24 timene, med nadir på dag 7-9. Dette er etterfulgt av en kort økning som når toppen rundt den tolvte dagen. En andre og kraftigere nedgang når nadir ved dag 15-24. En rask økning til over baseline vil deretter forekomme i løpet av de neste 10 dagene. Nedsatt platetall er merkbart ved dag 5 med et bunnivå som inntreffer mellom dag 12-15. En rask økning til over baseline vil deretter forekomme i løpet av de neste 10 dagene.

Utstyr bør være tilgjengelig for håndtering av komplikasjoner, muligens fatale, knyttet til benmargssuppresjon (infeksjon på grunn av granulocytopeni og annet nedsatt immunforsvar, og blødninger sekundært til trombocytopeni).

Anafylaktiske reaksjoner har forekommet ved cytarabinbehandling. Anafylaksi som medførte akutt hjerte- og lungestans og som krevde gjenoppliving er rapportert. Dette oppsto umiddelbart etter intravenøs administrering av cytarabin (se pkt. 4.8).

Høydosesregimer: Alvorlig, og i noen tilfeller fatal, CNS-, gastrointestinal- og lungetoksisitet (ulikt det som er sett med konvensjonelle behandlingsregimer med cytarabin) er rapportert etter enkelte eksperimentelle høydosesregimer (2-3 g/m²) med cytarabin. Disse reaksjonene omfatter reversibel korneal toksisitet, cerebral og cerebellar forstyrrelse, vanligvis reversibel, somnolens, kramper, alvorlig gastrointestinal ulcerasjon, inkludert pneumatosis intestinalis cystoides som fører til peritonitt, sepsis og leverabscesser, samt lungeødem (se pkt. 4.8).

Det er vist at cytarabin er karsinogent hos dyr. Muligheten for en tilsvarende effekt bør tas i betraktning ved utforming av langtidsbehandling for pasienten.

Forsiktighetsregler:

Pasienter som får Cytarabin må overvåkes nøye. Det er nødvendig med hyppige tellinger av leukocytter, hemoglobin og blodplater. Seponer eller endre behandlingen dersom legemiddelindusert benmargsdepresjon har medført et blodplatetall på <50 000 eller et polymorfonukleært granulocytall på < 1000 per mm³. Antall produserte enheter i perifert blod kan fortsette å falle etter seponering av legemidlet, og kan nå de laveste verdiene etter en periode uten legemiddel på 12-24 dager. Hvis indisert, gjenopptas behandlingen når tydelige tegn på bedring av margen oppstår (i påfølgende benmargsundersøkelser). Pasienter som har et opphold i administrering av legemidlet inntil ”normale” verdier i det perifere blodet er oppnådd, kan utelate kontrollene.

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

Pasienter som behandles med høye doser cytarabin bør observeres med hensyn til nevropati, da endringer i doseringsregimet kan være nødvendig for å unngå irreversible nevrologiske forstyrrelser.

Alvorlig, og noen ganger fatal, lungetoksisitet, lungesviktsyndrom hos voksne (Adult Respiratory Distress Syndrome) og lungeødem har oppstått etter eksperimentelle høydosesregimer ved cytarabinbehandling.

Når intravenøse doser gis raskt, blir pasientene ofte kvalme og kan kaste opp i flere timer etterpå. Dette problemet synes å være mindre alvorlig når legemidlet gis som infusjon.

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

Forsinket progressiv tiltagende paralyse som medfører død er rapportert hos barn med akutt myelogen leukemi etter intratekal og intravenøs cytarabin i konvensjonelle doser i kombinasjon med andre legemidler.

Lever- og/eller nyrefunksjon: Lever hos menneske detoksifiserer tilsynelatende en betydelig andel av en administrert dose med cytarabin. Spesielt kan pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ha høyere sannsynlighet for CNS toksisitet etter høydosebehandling med cytarabin. Legemidlet må brukes med forsiktighet og med redusert dose hos pasienter med dårlig leverfunksjon. Benmarg, lever- og nyrefunksjon bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som får cytarabin.

Nevrologisk: Tilfeller av alvorlige nevrologiske bivirkninger som spenner fra hodepine til paralyse, koma og slaglignende episoder har blitt rapportert hovedsakelig hos barn og ungdom som er gitt intravenøs cytarabin i kombinasjon med intratekal metotreksat. Sikkerheten av dette legemidlet hos nyfødte er ikke undersøkt.

Tumorlysesyndrom: Som andre cytostatika kan cytarabin indusere hyperurikemi sekundært til rask lyses av neoplastiske celler. Legen bør overvåke pasientens nivå av urinsyre i blodet og være forberedt på å bruke nødvendige støttende og farmakologiske tiltak for å kontrollere problemet.

Pankreatitt: Tilfeller av pankreatitt har blitt observert ved innledning av cytarabin.

Immunosuppressiv effekt/ Økt følsomhet overfor infeksjoner

Administrering av levende eller svekkede vaksiner hos pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutika, inkludert cytarabin, kan medføre alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får cytarabin. Inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan være redusert.

Høy dose: Risikoen for CNS bivirkninger er høyere hos pasienter som tidligere har hatt CNS behandling som kjemoterapi intratekalt eller strålebehandling.

Tilfeller av kardiomyopati med påfølgende død er rapportert etter eksperimentell behandling med høye doser cytarabin i kombinasjon med cyklofosamid når det har blitt brukt for å forberede benmargstransplantasjon. Dette kan være avhengig av doseringsregimet.

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

5-fluorocytosin: 5-fluorocytosin bør ikke administreres sammen med cytarabin da det er vist at 5-fluorocytosins terapeutiske effekt oppheves ved slik behandling.

Digoksin: Reversible reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av digoksin ved steady-state og renal utskillelse av glykosid ble observert hos pasienter som fikk beta-acetyldigoksin og kjemoterapiregimer som inneholdt cyklofosamid, vinkristin og prednison med eller uten cytarabin eller prokarbazin. Plasmakonsentrasjoner av digitoksin ved steady-state så ikke ut til å bli endret. Overvåking av

plasmanivåer av digoksin kan derfor være indisert hos pasienter som får lignende kombinasjonsregimer med kjemoterapeutika. Bruk av digitoksin kan vurderes som et alternativ hos slike pasienter.

Gentamicin: En *in-vitro* interaksjonsstudie mellom gentamicin og cytarabin viste en cytarabinrelatert antagonisme mot følsomhet for *K. pneumonia*-stammer. Hos pasienter som bruker cytarabin og som får behandling med gentamicin mot *K. pneumonia*-infeksjon, kan mangel på rask terapeutisk respons indikere behov for revurdering av den antibakterielle behandlingen.

Metotreksat: Intravenøs cytarabin gitt samtidig med intraketal metotreksat kan øke risikoen for alvorlige nevrologiske bivirkninger slik som hodepine, paralyse, koma og slaglignende episoder (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Cytarabin er kjent for å være teratogent hos enkelte dyrearter. Bruk av cytarabin hos kvinner som er eller som kan bli gravide, skal kun skje etter nøye vurdering av mulig nytte og risiko. På grunn av potensiale for abnormaliteter ved behandling med cytostatika, spesielt i løpet av første trimester, skal pasienter som er eller kan bli gravide mens de behandles med cytarabin informeres om den potensielle risikoen for fosteret og tilrådelighet i forhold til å fortsette graviditeten. Det er en definitiv, men betydelig lavere risiko dersom behandlingen initieres i løpet av andre eller tredje trimester. Selv om normale spedbarn har blitt født av pasienter som har vært behandlet i alle tre trimester av svangerskapet, er det tilrådelig med oppfølging av disse nyfødte. Menn og kvinner må bruke sikker prevensjon under og i opptil 6 måneder etter behandling.

Amming:

Cytarabin skal ikke administreres til mødre som ammer. Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ettersom mange legemidler skilles ut i morsmelk hos mennesker, og på grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger fra cytarabin hos barn som ammes, bør det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om legemidlet skal seponeres, tatt i betraktning viktigheten av legemidlet for moren.

Fertilitet:

Ingen formelle fertilitetsstudier er rapportert, men abnormiteter i sædhodet ble observert etter cytarabinbehandling hos mus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cytarabin har ingen effekt på intellektuell funksjon eller psykomotorisk prestasjon.

Pasienter som får kjemoterapi kan likevel ha nedsatt evne til å kjøre eller håndtere maskiner. De bør advares om risikoen og rådes til å unngå slike oppgaver hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen (se også pkt. 4.4)

De vanligste bivirkningene inkluderer kvalme, oppkast, diaré, feber, utslett, anoreksi, oral og anal betennelse eller sårdannelse, og hepatisk dysfunksjon.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Ettersom cytarabin er benmargssuppressivt, kan anemi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastose og redusert antall reticulocytter forventes etter administrering. Alvorligheten av disse reaksjonene er avhengig av dosering og doseringsplan. Det kan forventes celleforandringer i benmargens morfologi og i perifere utstryk.

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Virus-, bakterie-, sopp-, parasitt- eller saprofyttinfeksjoner hvor som helst i kroppen kan assosieres med bruk av cytarabin brukt alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler, etter immunsuppressive doser som påvirker cellulær eller humoral immunitet. Disse infeksjonene kan være milde, men kan være alvorlige og noen ganger fatale.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Det har blitt beskrevet et cytarabin-syndrom. Dette karakteriseres av feber, myalgi, skjelettsmerter, sporadiske brystmerter, makulopapulært utslett, konjunktivitt og sykdomsfølelse. Det inntreffer vanligvis 6-12 timer etter legemiddeladministrasjon. Kortikosteroider er vist å være gunstige ved behandling eller forebygging av dette syndromet. Dersom symptomene på syndromet er alvorlige nok til å berette behandling, skal kortikosteroider overveies, samt fortsatt behandling med cytarabin.

De rapporterte bivirkningene er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens.

Frekvenser er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkningstabell	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Sepsis, pneumoni, infeksjon ^a
Ikke kjent	Cellulitt på injeksjonsstedet, leverabscess
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Benmargssvikt, trombocytopeni, anemi, megaloblastanemi, leukopeni, redusert antall retikulocytter
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon, allergisk ødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hyperurikemi
Ikke kjent	Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Ikke kjent	Nervetoksitet, nevritt, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Konjunktivitt ^b
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne	Arytmi
Ikke kjent	Perikarditt, sinus bradykardi
Karsykdommer	
Ikke kjent	Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent	Dyspne, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Stomatitt, oral/anal ulcerasjon, anal betennelse, diare, oppkast, kvalme, abdominal smerte
Vanlige	Dysfagi
Uvanlige	Pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende kolitt, peritonitt
Ikke kjent	Pankreatitt, øsofageal ulcerasjon, øsofagitt

Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	Unormal leverfunksjon
Ikke kjent	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi, utslett
Vanlige	Sårdannelse i huden
Svært sjeldne	Neutrofile eccrine hidradenitt
Ikke kjent	Brennende smerte i håndflater og fotsåler, urticaria, pruritus, efelidar
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Cytarabin-syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nedsatt nyrefunksjon, urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Feber
Ikke kjent	Brystmerter, reaksjon på injeksjonsstedet ^c
Undersøkelser	
Svært vanlige	Unormal biopsi fra benmarg, unormal test ved utstryk av blod
^a kan være mild, men kan være alvorlig og i noen tilfeller være fatal	
^b kan forekomme med utslett og kan være med blødning ved høydoseterapi	
^c smerte og betennelse på subkutan injeksjonssted	

Bivirkninger rapportert i forbindelse med høydose-behandling (se pkt. 4.4) er inkludert i følgende tabell:

Bivirkningstabell (høydosebehandling)	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Ikke kjent	Leverabscess, sepsis
Psykiatriske lidelser	
Ikke kjent	Personlighetsforandring ^a
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Cerebral eller cerebellar påvirkning, somnolens
Ikke kjent	Koma, kramper, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati
Øyesykdommer	
Svært vanlige	Påvirkning på kornea
Hjertesykdommer	
Ikke kjent	Kardiomyopati ^b
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pulmonært ødem
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Nekrotiserende kolitt
Ikke kjent	Gastrointestinal nekrose, gastrointestinal ulcerasjon, pneumatosis intestinalis, peritonitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Lever-skade, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Avflassing av huden
^a Personlighetsforandring ble rapportert i forbindelse med cerebral og cerebellar påvirkning	
^b Med etterfølgende død	

Andre bivirkninger

Diffus interstitiell pneumonitt uten klar årsak som kan ha vært relatert til cytarabin ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med eksperimentelle intermitterende doser med cytarabin (1g/m^2) med og uten andre kjemoterapeutika (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Et syndrom med plutselig pustebesvær, som raskt utvikler seg til pulmonært ødem og et radiografisk uttrykt kardiomegali er blitt rapportert etter eksperimentell høydosebehandling med cytarabin benyttet ved behandling av tilbakevendende leukemi; fatalt utfall har blitt rapportert.

Nevrologiske sykdommer:

Etter behandling med høye doser av cytarabin, har symptomer på cerebral eller cerebellar påvirkning som personlighetsforandring, påvirket årvåkenhet, dysartri, ataksi, tremor, nystagmus, hodepine, forvirring, søvnighet, svimmelhet, koma, kramper, etc. vises hos 8-37 % av behandlede pasienter. Forekomsten hos eldre (> 55 år) kan være enda høyere. Andre predisponerende faktorer er nedsatt lever og nyrefunksjon, tidligere CNS-behandling (for eksempel strålebehandling) og alkoholmisbruk. CNS forstyrrelser er i de fleste tilfeller reversible.

Risikoen for CNS-toksisitet øker dersom cytarabinbehandlingen gitt som høy dose intravenøst kombineres med annen CNS-toksisk behandling som strålebehandling eller høy dose.

Gastrointestinale sykdommer:

Spesielt i behandling med høye doser av cytarabin, kan mer alvorlige reaksjoner vises i tillegg til vanlige symptomer. Intestinal perforering eller nekrose med ileus og peritonitt har blitt rapportert. Leverabscess, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom (hepatisk venøs trombose) og pankreatitt har blitt observert etter høydose-behandling.

Andre

Etter høydose-behandling med cytarabin har rhabdomyolyse, amenoré og azoospermi blitt rapportert.

Intratekal bruk

Cytarabin er ikke anbefalt for intratekal bruk. Imidlertid har følgende bivirkninger blitt rapportert etter slik bruk: Forventede systemiske reaksjoner: benmargssuppresjon, kvalme, oppkast. I noen tilfeller har det blitt rapportert alvorlig ryggmargstoksisitet som også har ført til kvadriplegi og paralys, nekrotiserende encefalopati, med eller uten kramper, blindhet og andre isolerte nevrotoksisteter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Intet spesifikt antidot. Anbefalt håndtering ved overdosering omfatter: Seponering av behandling, etterfulgt av håndtering av påfølgende benmargsdepresjon som omfatter transfusjon av fullblod eller blodplater og antibiotika ved behov. Doser på $4,5\text{ g/m}^2$ ved intravenøs infusjon gitt i løpet av 1 time hver 12. time i 12 doser har ført til en uakseptabel økning av irreversibel CNS-toksisitet og død.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, pyrimidinanaloger,
ATC-kode: L01B C01

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, er et antineoplastisk middel som hemmer syntesen av deoksiribonukleinsyre. Det har også antivirale og immunsuppressive egenskaper. Detaljerte studier av mekanismen for cytotoxisitet *in vitro* tyder på at den primære virkemåten for cytarabin er hemming av deoksycytidinsyntese, selv om hemming av cytidylkinase og inkorporering av forbindelsen i nukleinsyrer også kan spille en rolle i den cytostatiske og cytocide virkningen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cytarabin deamineres til arabinofuranosyluracil i lever og nyrer. Etter intravenøs administrering hos mennesker utskilles kun 5,8 % av administrert dose uendret i urin innen 12-24 timer. 90 % av dosen utskilles som deaminert produkt. Cytarabin synes å bli raskt metabolisert, primært i lever og muligens i nyrer. Etter høye intravenøse enkelt doser faller blodnivåene til ikke-målbare nivåer innen 15 minutter hos de fleste pasienter. Enkelte pasienter har ikke-påviselige nivåer av sirkulerende legemiddel så tidlig som 5 minutter etter injeksjon.

Legemidlets halveringstid er 10 minutter. Høye doser av cytarabin gir maksimale plasmanivåer som er 200 ganger høyere enn det som ses ved konvensjonelle doser. Maksimalt nivå av inaktiv metabolitt ARA-U, ved høye doser, ses etter kun 15 minutter. Renal clearance er langsommere ved høy dose cytarabin enn med konvensjonell dose cytarabin. Nivåer i cerebrospinalvæsken (CSF) som oppnås etter høy dose på 1-3 g/m² cytarabin som intravenøs infusjon, er ca. 100-300 nanogram/ml.

Maksimale plasmanivåer oppnås ca. 20-60 minutter etter subkutan applikasjon. Ved sammenlignbare doser er de signifikant lavere enn plasmanivåene som oppnås ved intravenøs administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cytarabin er embryotoksisk og teratogent når det administreres til gnagere i løpet av organogenesen ved klinisk relevante doser. Det er rapportert at cytarabin fører til toksisitet under utvikling, inkludert skade på hjernen under utvikling når det gis i løpet av peri- og postnatal periode.

Cytarabin er mutagent og klastogent og førte til malign transformasjon av celler fra gnagere *in vitro*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

Uforlikeligheten avhenger imidlertid av flere faktorer (f.eks. konsentrasjonen av legemidlet, fortynningsvæskene som benyttes, hvilken pH som oppnås, temperatur). Spesialreferanser bør konsulteres for spesifikk informasjon vedrørende forlikelighet.

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

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter anbrudd:

Produktet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

Holdbarhet etter fortynning:

Etter fortynning er kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk vist i 8 dager ved høyst 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 15 - 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 1 ml:

Injeksjonsvæsken er fylt i et 2 ml fargeløst Type I hetteglass, lukket med en brombutyl gummipropp og forseglet med grønn flip-off aluminiumskapsel.

For 5 ml:

Injeksjonsvæsken er fylt i et 5 ml fargeløst Type I hetteglass, lukket med en brombutyl gummipropp og forseglet med blå flip-off aluminiumskapsel

For 10 ml:

Injeksjonsvæsken er fylt i et 10 ml fargeløst Type I hetteglass, lukket med en brombutyl gummipropp og forseglet med rød flip-off aluminiumskapsel.

For 20 ml:

Injeksjonsvæsken er fylt i et 20 ml fargeløst Type I hetteglass, lukket med en brombutyl gummipropp og forseglet med gul flip-off aluminiumskapsel.

Pakningen inneholder 1 hetteglass med henholdsvis 1 ml, 5 ml, 10 ml og 20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Cytarabin er kun til intravenøs eller subkutan bruk.

Fortynnet oppløsning skal være klar, fargeløs og fri for synlige partikler.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering når oppløsningen og emballasjen tillater dette.

Oppløsningen skal kastes dersom den er misfarget eller inneholder synlige partikler.

Cytarabin Fresenius Kabi injeksjons-/infusjonsvæske kan fortynnes med sterilt vann til injeksjonsvæsker, glukose infusjonsvæske 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

Forlikelighetsstudier av den fortynnede oppløsningen er utført i infusjonsposer av polyolefin.

Fysisk-kjemisk stabilitet av cytarabin er vist i konsentrasjonsområdet 0,04–4 mg/ml.

Dersom det observeres utkrystallisering som resultat av oppbevaring ved lave temperaturer, løses krystallene opp ved å varme opp til 55 °C, ikke lenger enn i 30 minutter, og riste til krystallene er oppløst. Oppløsningen avkjøles til romtemperatur før bruk.

Etter anbrudd må innholdet i hvert hetteglass brukes umiddelbart og ikke lagres.

Infusjonsvæsker som inneholder cytarabin skal brukes umiddelbart.

Retningslinjer vedrørende håndtering av cytostatika

Administrering:

Skal administreres av eller under direkte tilsyn av en kvalifisert lege som har erfaring med bruk av kjemoterapeutika mot kreft.

Tilberedning (retningslinjer):

1. Tilberedning av kjemoterapeutika for administrering bør kun utføres av helsepersonell som er opplært i sikker håndtering av tilberedningen.
2. Operasjoner som fortynning og overføring til sprøyter skal kun utføres i dedikert område.
3. Personalet som utfører disse prosedyrene skal være godt beskyttet med klær, hansker og øyebeskyttelse.
4. Gravide anbefales ikke å håndtere kjemoterapeutika.

Kontaminering:

- (a) Ved kontakt med hud eller øyne skal området vaskes med store mengder vann eller fysiologisk saltvann. En mild krem kan brukes til å behandle den forbigående stikkingen i huden. Medisinsk hjelp bør søkes dersom øynene er påvirket.
- (b) Ved søl skal operatøren ta på hansker og tørke opp sølet med en svamp som oppbevares i området til dette formålet. Vask området to ganger med vann. Legg all oppløsning og alle svamper i en plastpose og forsegl denne.

Destruksjon:

Sprøyter, emballasje, absorberende materiale, oppløsning og annet kontaminert materiale skal legges i en tykk plastpose eller annen ugjennomtrengelig emballasje og forbrennes ved 1100 °C.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8190

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2012-07-11 / 2017-05-10

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024