

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cytarabine Accord 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml 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.

Hvert 40 ml hetteglass inneholder 4 g cytarabin.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 5 g cytarabin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning som er så godt som fri for partikler.

pH: 7,0–9,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For induksjon av remisjon ved akutt myeloid leukemi hos voksne og andre akutte leukemier hos voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

1. Induksjon av remisjon:

Induksjonsterapiens dosering og plan varierer avhengig av det anvendte regimet.

a) Kontinuerlig behandling:

Følgende doseregimer har blitt brukt til kontinuerlig behandling ved remisjonsinduksjon.

i) Rask injeksjon – 2 mg/kg/døgn er en fornuftig startdose. Administrer i 10 dager. Ta daglige blodcelletellinger. Hvis ingen antileukemisk effekt eller tilsynelatende toksisitet ses, økes dosen til 4 mg/kg/døgn og opprettholdes inntil åpenbar terapeutisk respons eller toksisitet. Nesten alle pasienter opplever toksisitet ved disse dosene.

ii) 0,5–1,0 mg/kg/døgn kan gis som en infusjon over opptil 24 timer. Resultater fra én-timers infusjoner har vært tilfredsstillende for størsteparten av pasientene. Etter 10 dager kan denne initialdosen økes til 2 mg/kg/døgn med hensyn til toksisitet. Fortsett til det oppstår toksisitet eller remisjon.

b) Intermitterende behandling:

Følgende doseregime er brukt for intermitterende behandling i remisjonsinduksjon.

i) 3–5 mg/kg/døgn administreres intravenøst hver dag i fem påfølgende dager. Etter en hvileperiode på to til ni dager, gis en ytterligere kur. Fortsett til det oppstår respons eller toksisitet.

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

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

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

2. Vedlikeholdsterapi

Vedlikeholdsdose og -plan varierer avhengig av det anvendte regimet.

Følgende doseregimer er brukt for kontinuerlig behandling etter remisjonsinduksjon.

i) Remisjoner, som induseres av cytarabin eller andre legemidler, kan vedlikeholdes med intravenøs eller subkutan injeksjon på 1 mg/kg én eller to ganger i uken.

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

Høy dosering:

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet hos spedbarn har ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

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

Eldre pasienter

Høydosebehandling hos pasienter på >60 år skal kun administreres etter en nøye vurdering av risikoer og fordeler.

Administrasjonsmåte

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

Cytarabine Accord er beregnet på intravenøs infusjon eller injeksjon, eller subkutan injeksjon.

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

Cytarabine Accord 100 mg/ml skal ikke administreres intratekalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cytarabin eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene i Cytarabine Accord.

Anemi, leukopeni og trombocytopeni ved ikke-malign etiologi (f.eks. benmargsaplasi), med mindre legen føler at slik behandling gir det mest lovende alternativet for pasienten.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

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

Advarsler

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

Utstyr bør være tilgjengelig for behandling av komplikasjoner, potensielt fatale, ved benmargssuppresjon (infeksjon grunnet granulocytopeni og annet nedsatt immunforsvar, og blødning sekundært til trombocytopeni). Anafylaktiske reaksjoner har forekommet med cytarabinbehandling. Det er rapportert om ett tilfelle med anafylaksi som førte til akutt kardiopulmonal stans og som krevde gjenoppliving. Dette oppsto umiddelbart etter intravenøs administrering av cytarabin.

Alvorlig, og i noen tilfeller fatal, CNS-, gastrointestinal og pulmonal toksisitet (ulik den som observeres med konvensjonelle behandlingsregimer med cytarabin) er rapportert etter enkelte eksperimentelle cytarabin-doseregimer. Disse reaksjonene inkluderer reversibel korneal toksisitet, cerebral og cerebellar forstyrrelse (vanligvis reversibel), somnolens, kramper, alvorlig gastrointestinal ulcerasjon inkludert pneumatosis cystoides intestinalis som fører til peritonitt, sepsis og leverabscess, samt pulmonalt ødem.

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

Forsiktighetsregler

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

Perifere motoriske og sensoriske nevropatier etter konsolidering med høye doser av cytarabin, daunorubicin og asparaginase har oppstått hos voksne pasienter med akutt ikke-lymfocytisk leukemi. Pasienter behandlet med høye doser cytarabin skal observeres for nevropati siden endringer av doseregime kan være nødvendige for å unngå irreversible nevrologiske sykdommer.

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

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

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

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

Pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon

Både lever- og nyrefunksjon skal overvåkes under cytarabinbehandling. Hos pasienter med nedsatt eksisterende leverfunksjon skal cytarabin kun administreres med ekstrem forsiktighet.

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

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

Vaksine/immunsupprimerende effekter/økt mottakelighet for infeksjoner

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

Høydosebehandling

Risikoen for CNS-bivirkninger er høyere hos pasienter som har hatt tidligere CNS-behandling som intratekal kjemoterapi eller strålebehandling.

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

5-fluorocytosin

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

Digoksin

Reversible reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av digoksin ved steady state og renal glykosidutskillelse ble observert hos pasienter som fikk beta-acetyldigoksin og kjemoterapiregimer inneholdende cyklofosfamid, vinkristin og prednison, med eller uten cytarabin eller prokarbazin. Plasmakonsentrasjoner av digoksin ved steady state så ikke ut til å bli endret. Overvåkning av plasmanivåer av digoksin kan derfor være indisert hos pasienter som får lignende kombinasjonsregimer av kjemoterapi. Bruk av digoksin for slike pasienter kan vurderes som et alternativ.

Gentamicin

En *in vitro*-interaksjonsstudie mellom gentamicin og cytarabin viste en cytarabinrelatert antagonisme mot følsomhet for *K. pneumoniae*-stammer. Hos pasienter på Cytarabine Accord som behandles med gentamicin mot en *K. pneumoniae*-infeksjon kan mangel på rask terapeutisk respons indikere at den antibakterielle behandlingen må evalueres på nytt.

Bruk av cytarabin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cytarabin er påvist å være teratogent i enkelte dyrearter. Bruk av cytarabin hos kvinner som er eller kan bli gravide, skal kun skje etter nøye overveielse av mulige nytte og risiko. Kvinner må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling.

Amming

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

Fertilitet

Fertilitetsstudier for å evaluere reproduksjonstoksisiteten til cytarabin er ikke utført. Gondal suppresjon, som fører til amenoré eller azoospermi, kan oppstå hos pasienter på cytarabinbehandling, spesielt i kombinasjon med alkyleringsmidlene. Disse effektene ser som regel ut til å være forbundet med dosen og behandlingstiden, og kan være irreversible (se pkt. 4.8). Tatt i betraktning at cytarabin har mutagent potensiale som kan indusere kromosomal skade på humane sædceller, skal menn som får

cytarabinbehandling og partnerne deres rådes til å bruke en sikker prevensjonsmetode under og i opptil 6 måneder etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cytarabine Accord har ingen innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som får kjemoterapi kan imidlertid ha redusert evne til å kjøre eller bruke maskiner, og skal advares om denne muligheten og frarådes til å unngå slike oppgaver hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med cytarabinbehandling:

Frekvenser defineres ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

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

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

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$),

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkninger fra cytarabin er doseavhengige. De vanligste er gastrointestinale bivirkninger. Cytarabin er toksisk for benmargen og forårsaker hematologiske bivirkninger.

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Mindre vanlige: Sepsis (immunsuppresjon), cellulitt på injeksjonsstedet.

Ikke kjent: Pneumoni, leverabscess.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (cyster og polypper):

Mindre vanlige: Lentigo.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Vanlige: Anemi, megaloblastose, leukopeni, trombocytopeni.

Ikke kjent: Reduserte retikulocytter

Alvorligheten av disse bivirkningene er dose- og regimeavhengige. Celleendringer i morfologien til benmargs- og perifere utstryk kan forventes.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige: Anafylaksi.

Ikke kjent: Allergisk ødem.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Vanlige: Anoreksi, hyperurikemi.

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsatt bevissthetsnivå ved høye doser, dysartri, nystagmus.

Mindre vanlige: Hodepine, perifer nevropati.

Ikke kjent: Nevrologisk toksisitet, nevritt, svimmelhet.

Øyesykdommer:

Vanlige: Reversibel hemoragisk konjunktivitt (fotofobi, svie, synsforstyrrelser, økt tåredannelse), keratitt.

Ikke kjent: Konjunktivitt (kan oppstå med utslett)

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: Perikarditt.

Svært sjeldne: Arytmi.

Ikke kjent: Sinusbradykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Mindre vanlige: Pneumoni, dyspné, sår hals.

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Dysfagi, abdominale smerter, kvalme, oppkast, diaré, oral/anal betennelse eller ulcerasjon.

Mindre vanlige: Øsofagitt, øsofageal ulcerasjon, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserende kolitt, peritonitt.

Ikke kjent: Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier:

Vanlige: Reversible effekter på leveren med forhøyede enzymnivåer.

Mindre vanlige: Gulsott.

Ikke kjent: Hepatisk dysfunksjon.

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Reversible bivirkninger i huden, for eksempel erytem, bulløs dermatitt, urtikaria, vaskulitt, alopesi.

Mindre vanlige: Hudulcerasjon, pruritus.

Svært sjeldne: Nøytrofil ekkrin hidrosadenitt.

Ikke kjent: Fregner, utslett, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Mindre vanlige: Myalgi, artralgi.

Sykdommer i nyre og urinveier:

Vanlige: Nedsatt nyrefunksjon, urinretensjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Feber, tromboflebitt på injeksjonsstedet.

Mindre vanlige: Brystmerter.

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

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

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

Hematologisk toksisitet:

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Sepsis, leverabscess.

Nevrologiske sykdommer:

Etter behandling med høye doser av cytarabin, oppstår symptomer på cerebral eller cerebellar påvirkning, for eksempel personlighetsendringer, endret årvåkenhet, dysartri, ataksi, tremor, nystagmus, hodepine, forvirring, somnolens, svimmelhet, koma, krampeanfall osv. hos 8–37 % av behandlede pasienter. Perifere motoriske og sensoriske nevropatier er også rapportert med høydosebehandling. Forekomsten hos eldre (>55 år) kan være enda høyere. Andre predisponerende faktorer er nedsatt lever- og nyrefunksjon, tidligere CNS-behandling (f.eks. radioterapi) og alkoholmisbruk. CNS-forstyrrelser er i de fleste tilfeller reversible.

Risikoen for CNS-toksisitet øker hvis cytarabinbehandling – gitt som intravenøs høydose – kombinert med annen CNS-toksisk behandling, for eksempel strålebehandling eller høy dose.

Korneal og konjunktival toksisitet: Reversibel lesjon ved korneal og hemoragisk konjunktivitt er beskrevet. Disse fenomenene kan forebygges eller reduseres ved å dryppe øyedråper med kortikosteroider.

Hud- og underhudssykdommer: Utslett som fører til deskvamasjon, alopesi.

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

Et cytarabin-syndrom er beskrevet. Det karakteriseres av feber, myalgi, bensmerter, forbigående brystmerter, makulopapulært utslett, konjunktivitt og malaise. Det oppstår normalt 6–12 timer etter administrasjon av legemidlet. Kortikosteroider er påvist å være gunstige til behandling eller forebygging av dette syndromet. Hvis symptomene på syndromet er alvorlige nok til å berettige behandling, bør man vurdere kortikosteroider samt fortsatt behandling med Cytarabine Accord.

Gastrointestinale sykdommer:

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

Leverabscess, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk venetrombose) og pankreatitt er observert etter høydosebehandling.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Det kan utvikles kliniske tegn som forekommer ved pulmonalt ødem/ARDS, spesielt ved høydosebehandling. Bivirkningen forårsakes sannsynligvis av en alveolær-kapillær skade. Det er vanskelig å vurdere frekvenser (angitt som 10–26 % i ulike publikasjoner), siden pasienten vanligvis har hatt tilbakefall der andre faktorer kan bidra til denne bivirkningen.

Andre:

Etter cytarabinbehandling er kardiomyopati og rabdomyolyse rapportert. Ett tilfelle med anafylaksi som førte til kardiopulmonal stans og krevde gjenoppliving. Dette oppsto rett etter den intravenøse administreringen av cytarabin.

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

Amenoré og azoospermi (se pkt. 4.6)

Cytarabine Accord er ikke anbefalt til intratekal bruk, følgende bivirkninger er imidlertid rapportert med slik bruk. Forventede systemiske bivirkninger: Benmargsdepresjon, kvalme, oppkast. Det er av og til rapportert alvorlig ryggmargstoksisitet som også kan føre til kvadriplegi og paralyse, nekrotiserende encefalopati, blindhet og andre isolerte nevrotoksisiteter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk antidot finnes. Anbefalte tiltak ved overdosering inkluderer: Seponering av behandling, etterfulgt av behandling av påfølgende benmargsdepresjon, herunder fullblods- eller blodplatetransfusjon og antibiotika etter behov. Tolv doser på 4,5 g/m² via i.v. infusjon over én time hver 12. time induserer irreversibel og fatal toksisitet i sentralnervesystemet.

Cytarabine Accord kan fjernes med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Pyrimidinanalog, ATC-kode: L01BC01

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

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

Økninger av substratmengden

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske data med relevans for forskriveren utover det som allerede er inkludert i andre avsnitt av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol 400
Trometamol (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Uforlikelig med: Karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortisonnatriumsuksinat, normalt insulin, metotreksat, 5-fluorouracil, nafcillinnatrium, oksacillinnatrium, penicillin G-natrium (benzylpenicillin) og metylprednisolonnatriumsuksinat og prednisolonsuksinat.

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

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Stabilitet i bruk: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist ved natriumkloridinjeksjon (9 mg/ml (0,9 %)) og glukoseinjeksjon (50 mg/ml (5 %)) i opptil 24 timer ved temperatur under 25 °C og opptil 72 timer ved 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene under og før bruk brukerens ansvar, og er normalt maksimalt 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 1 ml

Injeksjonsvæske fylles i 2 ml klart hetteglass av type I, lukket med en 13 mm grå gummipropp og en 13 mm transparent, blå aluminiumsforsegling/13 mm marineblå aluminiumsforsegling.

For 5 ml

Injeksjonsvæske fylles i 5 ml klart, tubeformet hetteglass av type I, lukket med en 20 mm grå gummipropp og en 20 mm transparent, blå aluminiumsforsegling/20 mm marineblå aluminiumsforsegling.

For 10 ml

Injeksjonsvæske fylles i 10 ml klart, tubeformet hetteglass av type I, lukket med en 20 mm grå gummipropp og en 20 mm transparent, blå aluminiumsforsegling/20 mm marineblå aluminiumsforsegling.

For 20 ml

Injeksjonsvæske fylles i 20 ml klart hetteglass av type I, lukket med en 20 mm grå gummipropp og en 20 mm marineblå aluminiumsforsegling.

For 40 ml,

Injeksjonsvæske fylles i 50 ml klart, formet hetteglass av type I, lukket med en 20 mm grå gummipropp og en 20 mm transparent, marineblå aluminiumsforsegling.

For 50 ml,

Injeksjonsvæske fylles i 50 ml klart, formet hetteglass av type I, lukket med en 20 mm grå gummipropp og en 20 mm lilla aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

1 x 1 ml hetteglass, 5 x 1 ml hetteglass

1 x 5 ml hetteglass, 5 x 5 ml hetteglass

1 x 10 ml hetteglass

1 x 20 ml hetteglass

1 x 40 ml hetteglass

1 x 50 ml hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Hvis oppløsningen er misfarget eller inneholder synlige partikler, skal den destrueres.

Etter anbrudd må innholdet i hvert hetteglass brukes omgående. Ikke anvendt innhold må destrueres.

Vann til injeksjonsvæsker, 9 mg/ml (0,9 %) saltløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose er vanlige anvendte infusjonsvæsker for Cytarabine Accord (se pkt. 6.3). Cytarabine Accord skal ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de angitt i pkt. 6.6.

Retningslinjer for cytotoxisk håndtering

Administrasjon:

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

Klargjøring:

- Kjemoterapeutika skal kun klargjøres til administrasjon av fagpersonell med opplæring innen sikker bruk av preparatet.
- Prosedyrer som fortynning og overføring til sprøyter må kun utføres i det anviste området.
- Personell som utfører slike prosedyrer skal beskyttes tilstrekkelig med klær, hansker og vernebriller.
- Personell som er gravide frarådes å håndtere kjemoterapeutika.

Destruksjon og kontaminasjon:

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

Destrueres ved å plassere i en avfallspose for høyrisikoavfall (cytotoksiske legemidler) og brenn ved 1100 °C.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr. 12-9253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

26.02.2013 / 16.11.2014

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2020