Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabine Accord 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 100 mg cytarabin.
En injektionsflaska á 1 ml innehåller 100 mg cytarabin.
En injektionsflaska á 5 ml innehåller 500 mg cytarabin.
En injektionsflaska á 10 ml innehåller 1 g cytarabin.
En injektionsflaska á 20 ml innehåller 2 g cytarabin.
En injektionsflaska á 40 ml innehåller 4 g cytarabin.
En injektionsflaska á 50 ml innehåller 5 g cytarabin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Produkten är en klar, färglös lösning som praktiskt taget är fri från partiklar.
pH: 7,0–9,5

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För induktion av remission vid akut myeloisk leukemi hos vuxna och för andra akuta leukemier hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling med cytarabine bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast generella rekommendationer kan ges, då akut leukemi så gott som uteslutande behandlas med cytostatikakombinationer,

Dosrekommendationen kan göras efter kroppsvikt (mg/kg) eller enligt eller efter kroppsyta (mg/m^2). Dosrekommendationen kan omvandlas från att baseras på kroppsvikt till att baseras på kroppsyta med hjälp av nomogram.

1. Remissionsinduktion
Dosering och schema för induktionsbehandling varierar beroende på behandlingsregim.

a) Kontinuerlig behandling:

Följande doseringar har använts under kontinuerlig behandling för induktion av remission.

i) Snabb injektion: 2 mg/kg/dag är en lämplig startdos. Administrera under 10 dagar. Kontrollera blodvärden dagligen. Om detta inte ger antileukemisk effekt och ingen uppenbar toxicitet uppträder, öka till 4 mg/kg/dag och fortsätt tills terapeutisk respons eller toxicitet ses. Nästan alla patienter kan fortsätta tills toxicitet uppträder med dessa doser.

ii) 0,5-1,0 mg/kg/dygn kan ges i en infusion under upp till 24 timmar. En timmes intravenös infusion fungerar för de flesta patienter. Efter 10 dagar kan den initiala dagliga dosen ökas till 2 mg/kg/dag under förutsättning att toxicitet inte uppträder. Fortsätt tills toxicitet uppträder eller tills remission uppnås.
b) Intermittent behandling:

Följande doseringar har använts under intermittent behandling för induktion av remission.

i) 3-5 mg/kg/dag ges intravenöst dagligen fem dagar i rad. Efter en viloperiod på 2-9 dagar ges ytterligare en kur. Fortsätt tills respons eller toxicitet uppträder.

De tidigaste bevisen på benmärgsförbättring har rapporterats inträffa 7-64 dagar (medel 28 dagar) efter behandlingsstart.

Generellt gäller att om en patient varken uppvisar toxicitet eller remission efter en försöksperiod kan högre doser testas, med försiktighet. I regel kan patienter tolerera högre doser om de ges som snabb intravenös injektion i jämförelse med långsam infusion. Skillnaden beror på den snabba metaboliseringen av cytarabin och därmed kortvariga verkan av den höga dosen.

ii) Cytarabin 100-200 mg/m²/24 timmar som kontinuerlig infusion under 5–7 dagar ensamt eller i kombination med andra cytostatika inklusive exempelvis en antracyklin har använts. Ytterligare cykler kan administreras i intervall om 2–4 veckor, tills remission eller oacceptabla biverkningar uppträder.

2. Underhållsbehandling

Dosering och schema för underhållsbehandling varierar beroende på behandling.

Följande doseringar har använts under kontinuerlig behandling efter induktion av remission.

i) Remission som inducerats av Cytarabin Accord eller genom andra läkemedel, kan bibehållas genom intravenös eller subkutan injektion av 1 mg/kg en eller två gånger per vecka.

ii) Cytarabin har också getts i doser om 100-200 mg/m² som kontinuerlig infusion under 5 dagar med en månads mellanrum, som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika.

Högdosbehandling:
Cytarabin kan, under strikt medicinsk bevakning, ges som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika, **2-3 g/m²** som intravenös infusion under 1-3 timmar var 12:e timme i 2–6 dagar (totalt 12 doser per cykel). En totaldos på 36 g/m²/behandlingscykel bör inte överskridas. Frekvensen av behandlingscyklerna beror på svaret på behandlingen och hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Se även försiktighetsåtgärder i avsnitt 4.4 för krav för behandlingsstopp.

Pediatrisk population:
Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion:
Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Dosen ska minskas.

Cytarabin är dialyserbart. Därför bör cytarabin inte ges omedelbart före eller efter en dialys.

Äldre patienter:
Högdosbehandling av patienter över 60 år bör endast ges efter noggrann risk-nytta värdering.

Administreringssätt:
Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Cytarabininjektion är avsett för intravenös infusion eller injektion eller för subkutan injektion.

Subkutan injektion tolereras i allmänhet väl och kan rekommenderas för underhållsbehandling.

Cytarabin 100 mg/ml ska inte administreras intratekalt. .

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cytarabin eller mot något hjälpämne i Cytarabin Accord.
Anemi, lukopeni och trombocytepeni av icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), om inte läkaren anser att en sådan behandling erbjuder patienten det mest hoppfulla alternativet.
Degenerativa och toxiska encefalopatier, särskilt efter användning av metotrexat eller behandling med joniserande strålning.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population:
Säkerhet för spädbarn har inte fastställts.

Varningar:
Cytarabin är en potent benmärgshämmare. Behandlingen bör inledas med försiktighet hos patienter med befintlig läkemedelsinducerad benmärgssuppression. Patienter som får detta läkemedel måste hållas under noggrann medicinsk övervakning och under induktionsbehandlingen ska antalet leukocyter och trombocyter kontrolleras dagligen. Kontroller av benmärgen bör utföras ofta efter att blaster har försvunnit från perifert blod.

Utrustning bör finnas tillgänglig för hantering av komplikationer, potentiellt livshotande, från benmärgshämning (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni). Anafylaktiska reaktioner har inträffat efter cytarabinbehandling. Ett fall av anafylaxi som resulterade i akut hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

Svåra och ibland dödliga CNS, GI och pulmonell toxicitet (skiljer sig från dem som ses med konventionella terapiregimer av cytarabin) har rapporterats efter experimentella dosscheman med cytarabin. Dessa reaktioner innefattar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligen reversibel; somnolens; kramper; svår gastrointestinal ulceration, inklusive pneumatosis cystoides intestinalis vilket leder till peritonit; sepsis och leverabscess; och lungödem.

Cytarabin har visat sig vara cancerframkallande hos djur. Möjligheten av en liknande effekt bör hållas i minnet då en långsiktig behandling av patienten planeras.

Försiktighetsåtgärder:
Patienter som erhåller Cytarabine Accord måste monitoreras noggrant. Täta kontrollera av antalet trombocyter och leukocyter är obligatoriskt. Gör ett uppehåll eller ändra behandlingen när läkemedelsinducerad benmärgssuppression har resulterat i mindre än 50 000 blodplättar eller mindre än 1000 polymorfonukleära leucocyter/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta punkten efter fem till sju dagar. Om så är indicerat, starta behandlingen igen vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (vid efterföljande benmärgskontroller). Patienter vars behandling avbrutits tills ”normala” perifera blodvärden uppnåtts kan slippa kontroll.

Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har inträffat hos vuxna patienter med akut icke-lymfatisk leukemi efter konsolidering med höga doser av cytarabin, daunorubicin och asparaginas. Patienter som behandlas med höga doser av cytarabin bör observeras för neuropati, eftersom doseringen kan behöva förändras för att undvika irreversibla neurologiska skador.

Allvarlig och ibland fatal pulmonell toxicitet, "respiratoriskt distress-syndrom hos vuxna" och lungödem har förekommit efter högdosbehandling med cytarabin.

När intravenösa doser ges snabbt blir patienter ofta illamående och kan kräkas i flera timmar efteråt. Detta problem tenderar att vara mindre när läkemedlet infunderas.

Abdominal ömhet (peritonit) och guajakpositiv kolit, med samtidig neutropeni och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med konventionella doser av cytarabin i kombination med andra läkemedel. Patienterna har svarat på icke-operativ medicinsk behandling.

Fördröjd progressiv uppåtstigande paralys som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloisk leukemi efter intratekal och intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

Patienter med existerande nedsatt leverfunktion:
Både lever- och njurfunktion bör övervakas under cytarabinbehandling. Patienter med existerande nedsatt leverfunktion ska endast ges cytarabin med största försiktighet.

Benmärg, lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med Cytarabin Accord.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabininducera hyperurikemi sekundärt till snabb lys av neoplastiska celler. Läkaren bör kontrollera nivån av urinsyra i blodet och vara beredd att använda sådana stödjande och farmakologiska åtgärder som kan vara nödvändiga för att kontrollera detta problem.

Vaccin/Immunsuppressiva effekter/ökad mottaglighet för infektioner
Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar efter kemoterapeutisk behandling, inklusive cytarabin, kan resultera i allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får cytarabin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Högdos:

Risken för CNS-biverkningar är högre hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi eller strålbehandling.

Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas eftersom svår andningsinsufficiens har rapporterats.

Fall av kardiomyopati med påföljande död har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid inför benmärgstransplantation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

5-fluorcytosin
5-fluorcytosin ska inte ges tillsammans med cytarabin då den terapeutiska effekten av 5-fluorocytosin uteblir under sådan behandling.

Digoxin
Reversibel minskning av steady-state plasmakoncentrationer av digoxin och nedsatt glykosidutsöndring observerades hos patienter som fick beta-acetyldigoxin och kemoterapibehandlingar innehållande cyklofosfamid, vinkristin och prednison med eller utan cytarabin eller prokarbazin. Steady-state digitoxinkoncentrationen verkade inte ändras. Därför kan övervakning av plasmadigoxinnivåer behövas hos patienter som får liknande kombinationskemoterapi. Digitoxin kan vara ett alternativ till dessa patienter.

Gentamicin
En *in vitr*o-interaktionsstudie mellan gentamicin och cytarabin visade en cytarabinrelaterad antagonism mot känslighet för stammar av K. pneumoniae. Om patienter som får Cytarabin Accord och behandlas med gentamicin för en K. pneumoniae-infektion inte visar en snabb terapeutisk respons, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel
På grund av cyarabins immunosuppressiva verkan kan virala, bakteriella, svamp, parasit eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen vara förknippade med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel efter immunsuppressiva doser som påverkar cellulär eller humoral immunitet. Dessa infektioner kan vara milda, men kan bli allvarliga och ibland med dödlig utgång.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Cytarabin är känt för att vara teratogent i vissa djurarter. Användningen av cytarabin till kvinnor som är eller som kan bli gravida ska endast ske efter noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker.

Kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

Amning
Denna produkt ska normalt inte ges till patienter som är gravida eller till mödrar som ammar.

Fertilitet
Fertilitetsstudier av reproduktionstoxicitet har inte utförts. Gonadhämning, vilket resulterar i amenorré eller azoospermi, kan förekomma hos patienter som får cytarabinbehandling, särskilt i kombination med alkylerande medel. Dessa effekter tycks vara relaterade till dos och behandlingslängd och kan vara irreversibla (se avsnitt 4.8). Cytarabin kan vara mutagent och kan inducera kromosomskador i humana spermier, män som genomgår cytarabin-behandling och deras partner bör rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabine Accord har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock kan patienter som får kemoterapi ha en nedsatt förmåga att köra bil eller använda maskiner och ska varnas för risken och rådas att undvika sådana arbetsuppgifter om de påverkas.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med cytarabinbehandling:

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar av cytarabin är dosberoende. Vanligast är gastrointestinala biverkningar. Cytarabine är toxiskt för benmärg och orsakar hematologiska biverkningar.

Infektioner och infestationer:
Mindre vanliga: Sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället.
Ingen känd frekvens: Pneumoni, leverabscess.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) polyper):
Mindre vanliga: Lentigo

Blodet och lymfsystemet:
Vanliga: Anemi, megaloblastos, leukopeni, trombocytopeni.
Ingen känd frekvens: Minskat antal retikulocyter
Svårighetsgraden av dessa reaktioner är beroende av dos och doseringsschema. Cellförändringar i benmärgsmorfologin och perifera utstrykningar kan förväntas.

Immunsystemet:
Mindre vanliga: Anafylaxis
Ingen känd frekvens: Allergiskt ödem

Metabolsim och nutrition:
Vanliga: Anorexi, hyperurikemi

Centrala och perifera nervsystemet:
Vanliga: Vid höga doser cerebellär eller cerebral påverkan med sänkt medvetande, dysartri, nystagmus.
Mindre vanliga: Huvudvärk, perifer neuropati.
Ingen känd frekvens: Neural toxicitet, neurit, yrsel.

Ögon:
Vanliga: Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit.
Ingen känd frekvens: Konjunktivit (kan uppträda med utslag).

Hjärtat:
Mindre vanliga: Perikardit.
Mycket sällsynta: Arytmi.
Ingen känd frekvens: Sinusbradykardi.

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum:
Mindre vanliga: Pneumoni, dyspné, halsont.

Magtarmkanalen:
Vanliga: Dysfagi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, oral/anal inflammation eller sår.
Mindre vanliga: Esofagit, sår i matstrupen, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit
.
Ingen känd frekvens: Pankreatit

Lever och gallvägar
Vanliga: Reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer.
Mindre vanliga: Gulsot.
Ingen känd frekvens: Nedsatt leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:
Vanliga: Reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci.
Mindre vanliga: Sår, klåda.
Mycket sällsynta: Neutrofil svettkörtelinflammation
Ingen känd frekvens: Fräknar, utslag, palmoplantart erytrodysestesisyndrom.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Mindre vanliga: Myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar:
Vanliga: Nedsatt njurfunktion, urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga: Feber, tromboflebit vid injektionsstället.
Mindre vanliga: Bröstsmärta.

Cytarabin (Ara-C) syndrom (immunoallergisk effekt):
Feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, exantem, konjunktivit och illamående kan förekomma 6-12 timmar efter behandlingens start. Kortikosteroider kan användas som profylax och terapi. Om de är effektiva kan behandlingen med cytarabin fortsätta.

Biverkningar till följd av högdos cytarabinbehandling, förutom de som ses med konventionella doser omfattar:
Hematologisk toxicitet:
Yttras som allvarlig pancytopeni som kan pågå 15–25 dygn i kombination med svårare benmärgsaplasi än den som ses med konventionella doser.

Infektioner och infestationer: Sepsis och leverabscess.

Centrala och perifera nervsystemet:

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad uppmärksamhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsighet, yrsel, koma, kramper etc. hos 8-37% av de behandlade patienterna. Perifera motoriska och sensoriska neuropatier har också rapporterats med högdosterapi. Incidensen hos äldre (>55 år) kan vara ännu högre. Andra predisponerande faktorer är nedsatt lever- och njurfunktion, tidigare CNS -behandling (t ex strålbehandling) och alkoholmissbruk. CNS-störningarna är i de flesta fall reversibla.

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som högdos intravenöst, kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos.

Kornea och konjunktivit:
Reversibla skador på kornea och hemorragisk konjunktivit har beskrivits. Dessa fenomen kan förhindras eller minskas genom att påbörja behandling med kortikosteroidögondroppar.

Hud och subkutan vävnad: Hudutslag som leder till hudfjällning, alopeci.

Virala, bakteriella, fungala, saprofytiska infektioner eller infektioner orsakade av parasiter någonstans i kroppen kan förknippas med användningen av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunosuppressiva medel efter immunosuppressiva doser som påverkar cell- eller humoralimmunitet. Dessa infektioner kan vara lindriga men kan även vara svåra.

Ett cytarabinsyndrom har beskrivits. Det kännetecknas av feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, makulopapulära utslag, konjunktivit och sjukdomskänsla. Det uppträder normal 6-12 timmar efter administrering av läkemedlet. Kortikosteroider har visat sig vara effektiva vid behandling eller förebyggande av detta syndrom. Om symtomen från syndromet är tillräckligt allvarliga för att berättiga behandling ska kortikosteroider övervägas liksom en fortsatt cytarabin-terapi.

Magtarmkanalen:
Framförallt vid behandling med cytarabin i högdos kan flera allvarliga reaktioner uppkomma vid sidan av vanliga symtom. Intestinal perforation eller nekros av ileus och peritonit har rapporterats.

Leverbölder, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom (hepatisk ventrombos) och pankreatit har observerats efter högdosbehandling.

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum:

Kliniska tecken på lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt i högdosterapi. Detta orsakas troligen av en alveolär kapillärskada. Det är svårt att göra en bedömning av frekvensen (anges som 10-26% i olika publikationer), eftersom patienterna oftast har haft skov där andra faktorer kan bidra till denna reaktion.

Övriga:
Efter cytarabinterapi har kardiomyopati och rabdomyolys rapporterats. Ett fall av anafylaxi som resulterade i hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta skedde omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

De gastrointestinala biverkningarna minskar om cytarabin ges som infusion. Lokala glukokortikoider rekommenderas som profylax för hemorragisk konjunktivit.

Amenorré och azoospermi (se avsnitt 4.6).

Cytarabin rekommenderas inte för intratekal användning; följande biverkningar har dock rapporterats med sådan användning. Förväntade systemiska reaktioner: benmärgssuppression, illamående, kräkningar. Svår ryggmärgstoxicitet som även lett till kvadriplegi och förlamning, nekrotiserande encefalopati, blindhet och andra isolerade neurotoxiciteter har rapporterats då och då.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Det finns ingen särskild antidot. Rekommenderad behandling vid överdosering omfattar: Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmärgssuppression med blod- eller trombocyttransfusion och antibiotika vid behov. Tolv doser på 4,5 g/m² genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme inducerade irreversibel och dödlig toxicitet i centrala nervsystemet.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Pyrimidinanalog
ATC-kod: L01BC01

Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalog, är ett antineoplastiskt medel som hämmar syntesen av deoxiribonukleinsyra specifikt i S-fasen av cellcykeln. Den har också antivirala och immunsuppressiva egenskaper specifikt i S-fasen av cellcykeln. Detaljerade studier av mekanismen för cytotoxicitet in vitro tyder på att den primära effekten av cytarabin är hämning av deoxicytidinsyntes via den aktiva trifosfatmetaboliten arabinofuranosylcytosin trifosfat ARA-CTP, men hämningen av cytidylkinaser och införlivandet av föreningen i nukleinsyror kan också spela en roll i dess cytostatiska och cytocidala mekanismer.

Högdosbehandling med cytarabin kan övervinna resistensen från leukemiceller som inte längre svarar på konventionella doser. Flera mekanismer tycks vara inblandade i denna resistens:
Ökad mängd substrat
Ökad intracellulär pool av ARA-CTP, eftersom det finns en positiv korrelation mellan intracellulär retention av ARA-CTP och procentandelen av celler i S-fas.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. Administrering till människa utsöndras endast 5,8% av den administrerade dosen oförändrat i urinen inom 12-24 timmar, 90% av dosen utsöndras som den inaktiva deaminerade produkten arabinofuranosyluracil (ARA-U). Cytarabin tycks metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern och kanske via njurarna. Efter enstaka höga intravenösa dos er sjunker nivåerna i blodet till omätbara nivåer inom 15 minuter hos de flesta patienter. Vissa patienter har

obevisbara halter av cirkulerande läkemedel så tidigt som 5 minuter efter injektion. Halveringstiden för läkemedlet är 10 minuter.

Högdos cytarabin ger maximala plasmanivåer som är 200 gånger högre än vad som observerats med konventionella doser. Den maximala plasmanivån av den inaktiva metaboliten ARA-U observeras efter bara 15 minuter vid högdosbehandling. Renalt clearance är långsammare med högdos cytarabin än med konventionella doser cytarabin. Efter höga doser, 1–3 g/m² cytarabin intravenös infusion, har nivåer på cirka 100–300 ng/ml i cerebrospinalvätskan (CSF) uppnåtts.

Maximala plasmanivåer uppnås cirka 20–60 minuter efter subkutan administrering. Vid jämförbara doser är de betydligt lägre än de plasmanivåer som uppnås efter intravenös administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver vad som redan beaktats i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 400
Trometamol (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibiliteter med: karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison natriumsuccinat, vanligt insulin, metotrexat, 5-fluorouracil, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (bensylpenicillin), metyl-prednisolon natriumsuccinat och prednisolonsuccinat.

Inkompatibiliteten beror dock på flera faktorer (t.ex. koncentrationen av läkemedlet, vilka spädningsmedel som används, resulterande pH, temperatur). Specialiserade referenser bör konsulteras för specifik information om kompatibilitet.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Stabilitet: Kemisk och fysisk stabilitet har visats i injektionsvätska med natriumklorid 9 mg/ml och injektionsvätska med glukos 50 mg/ml i upp till 24 timmar vid temperaturer under 25° C och upp till 72 timmar vid 2-8°C.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förhållanden före användning användarens ansvar och skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För 1 ml
Injektionsvätskan fylls i en 2 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en 13 mm grå gummipropp och en 13 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/13 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 5 ml
Injektionsvätskan fylls i en 5 ml rörformad injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 10 ml
Injektionsvätskan fylls i en 10 ml rörformad injektionsflaska, av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm genomskinlig blå lättöppnad aluminiumförslutning/20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 20 ml
Injektionsvätskan fylls i en 20 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ I) försluten med en 20 mm grå gummipropp och en 20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 40 ml:
Injektionsvätskan fylls i en 50 ml ofärgad gjuten injektionsflaska av typ I glas med 20 mm grå gummipropp förseglad med 20 mm kungsblå lättöppnad aluminiumförslutning.

För 50 ml:
Lösningen för injektion är fylld i 50 ml ofärgad gjuten injektionsflaska av typ I glas med 20 mm grå gummipropp förseglad med 20 mm violett lättöppnad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlekar:
1 injektionsflaska á 1 ml, 5 injektionsflaskor á 1 ml
1 injektionsflaska á 5 ml, 5 injektionsflaskor á 5 ml
1 injektionsflaska á 10 ml
1 injektionsflaska á 20 ml
1 injektionsflaska á 40 ml
1 injektionsflaska á 50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras.

Efter öppnande ska innehållet i varje flaska användas omedelbart. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Vatten för injektionsvätskor, 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos är infusionsvätskor som vanligtvis används tillsammans med Cytarabin Accord (se avsnitt 6.3). Cytarabine Accord ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

Riktlinjer för hantering av cytostatika

Administrering:
Bör administreras av eller under direkt överinseende av en kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska cancerläkemedel.

Beredning:

- Kemoterapeutiska läkemedel bör endast beredas för administration av personal som utbildats i säker hantering av preparatet.
- Arbetsmoment som utspädning och överföring till spruta skall endast utföras inom avsett område.
- Den personal som utför dessa arbetsmoment bör ha tillräckligt skydd av kläder, handskar och ögonskydd.
- Gravid personal uppmanas att inte hantera cytostatika.

Avfallshantering och kontaminering:
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förstör genom att placera i en påse för högriskavfall (för cytostatika) och bränn i 1100ºC. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. I händelse av spill, begränsa tillträde till det aktuella området och ta på adekvat skyddsutrustning som handskar och säkerhetsglasögon. Begränsa spridning och rengör området med absorberande papper/material. Spill kan även behandlas med 5% natriumhypoklorit. Spillområdet ska sköljas med rikliga mängder vatten. Placera det kontaminerade materialet i en vattentät avfallspåse för cytostatika och bränn i 1100ºC.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48576

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2013-06-13
Förnyat godkännande: 2014-11-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-27