

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabine Accord 100 mg /ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää:
100 mg sytarabiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten ja aikuisten akuutti leukemia. Hoito jättiannoksilla: normaaleihin sytarabiiniannoksiin reagoimaton akuutti leukemia. Aiemmin käytettyihin sytostaatteihin ja/tai sädehoitoon reagoimaton akuutti leukemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Cytarabine Accord tulee annostella vain injektiona tai infuusiona laskimoon, koska muiden antotapojen turvallisuutta ei ole määritetty.

Cytarabine Accord -hoidon saa aloittaa vain solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri, ja lääkettä saa annostella vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vain yleisluontoisia suosituksia voidaan antaa, koska akuuttia leukemiaa hoidetaan nykyisin melkein aina 2-5 eri valmisteen solunsalpaajayhdistelmillä. Annos on määritettävä yksilöllisesti ja tarkkaan kehon pinta-alan mukaan. Hoito annetaan toistuvina hoitjaksoina, ja parhaat tulokset on saatu solunsalpaajayhdistelmillä, joissa Cytarabine Accord'ia annetaan 7-10 vuorokauden ajan.

Induktiohoito: 100 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona 7 vuorokauden ajan yhdessä muiden sytostaattien, esim. jonkin antrasykliinin kanssa. Hoitjaksoja voidaan antaa lisää 2-4 viikon välein, kunnes on saatu aikaan remissio tai toksiset vaikutukset estävät hoidon jatkamisen.

Ylläpitohoito: Ylläpitoannos ja annostusaikataulu riippuvat käytettävästä hoito-ohjelmasta. Sytarabiinia on annettu 100-200 mg/m²:n annoksilla jatkuvana infuusiona 5 vuorokauden ajan yhden kuukauden välein joko monoterapiana tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

Suuriannoksinen hoito: Cytarabine Accord annetaan monoterapiana tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa 2-3 g/m² infuusiona laskimoon 1-3 tunnin kuluessa 12 tunnin välein 2-6 vuorokauden ajan. Hoidon kokonaisannosta 36 g/m² ei pidä ylittää. Katso 4.4 ja 4.8.

Potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt: Annostusta on vähennettävä.

Suuriannoksista hoitoa yli 60-vuotiaille potilaille tulee antaa vain huolellisen riski-hyöty -arvion jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sytarabiinille tai jollekin valmisteen apuaineista. Cytarabine Accord -hoitoa ei pidä antaa potilaille, jotka jo entuudestaan sairastavat lääkkeen aiheuttamaa luuydinsuppressiota, ellei tällainen hoito ole kliinisesti tarkoituksenmukaista.. Cytarabine Accord'ia ei immunosuppressiota lukuun ottamatta saa käyttää hyvänlaatuisten sairauksien hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Odotettavissa olevan hematotoksisuuden lisäksi ilmenee toisinaan vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia keskushermostossa, maha-suolikanavassa tai keuhkoissa.

Sytarabiinia ei pidä antaa potilaille, joilla on akuutti ja/tai vakava infektio.

Jos potilaalla on maha-suolikanavan haavauma tai hän on äskettäin ollut leikkauksessa, häntä on tarkkailtava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta, ja tarvittaessa on annettava trombosyyttejä

Veriarvojen seuranta: Potilaan trombosyytti- ja leukosyyttiarvoja täytyy seurata usein. Perifeeristen veriarvojen pienentyminen voi jatkua hoidon päätyttyä, ja arvot ovat pienimmillään 5-7 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta.

Sytarabiini on voimakas luuytimen suppressori. Hoito tulee aloittaa varovasti potilailla, jotka jo entuudestaan sairastavat luuydinsuppressiota. Tätä lääkettä saavia potilaita on valvottava huolellisesti yksikössä, jossa on valmiudet komplikaatioiden hoitoon. Komplikaatiot voivat olla hengenvaarallisia ja johtuvat luuydinsuppressiosta (infektiot, jotka aiheutuvat granulositytopeniasta tai muiden elimistön puolustusmekanismien heikkenemisestä sekä trombosytopenian aiheuttamat verenvuodot). Luuydintutkimukset tulee tehdä säännöllisesti sen jälkeen kun blastit ovat hävinneet perifeerisestä verestä.

Sytarabiinia ei pidä käyttää etiologialtaan hyvänlaatuisen leukopenian tai trombosytopenian hoidossa.

Saatavilla tulee olla toimenpiteet mahdollisesti kuolemaan johtavien luuydinsuppressioon liittyvien komplikaatioiden (granulositytopeniasta tai kehon muusta puolustuskyvyn heikentymisestä johtuva infektio, ja trombosytopenian aiheuttama verenvuoto) hoitamiseksi. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, se aiheutti akuutin kardiopulmonaalisen pysähdyksen. Tämä tapahtui välittömästi Cytarabine Accord'in laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Vakavaa ja joskus kuolemaan johtavaa keskushermostollista, gastrointestinaalista ja pulmonaalista toksisuutta (joka erosi sytarabiinin tavanomaisista hoito-ohjelmista) on raportoitu joidenkin sytarabiinin kokeellisten annostusohjelmien jälkeen. Näitä reaktioita ovat sarveiskalvon palautuva toksisuus; aivojen ja pikkuaivojen yleensä palautuva toimintahäiriö; vakava maha-suolikanavan haavauma, mukaan lukien pneumatoxis cystoides intestinalis, joka johtaa peritoniittiin; sepsis ja maksa-absessi sekä keuhkoedeema.

Sytarabiinin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläimillä. Tällaisen vaikutuksen mahdollisuus tulee pitää mielessä, kun potilaalle suunnitellaan pitkäaikaista hoitoa.

Varotoimenpiteet: Sytarabiinia saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Verihiutale- ja leukosyyttimäärän tutkiminen on pakollista. Keskeytä hoito tai muuta sitä, kun lääkkeen aiheuttama luuytimen depression johdosta verihiutaleiden määrä on laskenut alle 50,000 tai kun polymorfonukleariarvo on alle 1,000 /mm³. Perifeerisessä veressä olevien verisolujen määrän väheneminen saattaa jatkua sen jälkeen, kun lääkkeen anto lopetetaan, ja olla alimmillaan 5-7 vuorokauden lääkkeettömien välikausien jälkeen. Aloita jälleen hoito, jos se on aiheellista, kun

luuytimen toipumisen varmat merkit ilmaantuvat (peräkkäisten luuydintutkimusten jälkeen). Potilaat, joiden lääkitys keskeytetään siksi aikaa kunnes perifeerisen veren 'normaalit' arvot on saavutettu, saattavat epähuomiossa pudota tarkkailun ulkopuolelle.

Perifeerisiä motorisia ja sensorisia neuropatioita sytarabiinin, daunorubisiin ja asparaginaasin vakiintuneiden suurten annosten jälkeen on esiintynyt aikuispotilailla, joilla on akuutti ei-lymfosyyttinen leukemia. Suurilla sytarabiiniannoksilla hoidettuja potilaita tulee tarkkailla neuropatian varalta, sillä annosohjelmaa voi olla tarpeen muuttaa palautumattomien neurologisten sairauksien välttämiseksi.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää ja keuhkoedeemaa on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia jättiannoksina. Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, joka etenee nopeasti keuhkoedeemaksi ja röntgenkuvassa näkyväksi kardiomegaliaksi, on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia kokeellisina jättiannoksina relapsoituneen leukemian hoitoon.

Kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia on ilmoitettu käytettäessä kokeellisia jättiannoksia sytarabiinia ja syzklofosfamidia luuydinsiirron valmisteluun. Tämä on saattanut liittyä hoidon ajoitukseen.

Perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa on ilmaantunut konsolidaatiovaiheen jälkeen sytarabiinin jättiannoksia, daunorubisiin ja asparaginaasia saaneille aikuispotilaille, joilla on akuutti non-lymfosyyttinen leukemia. Sytarabiinin jättiannoksia saavia potilaita on tarkkailtava neuropatian varalta, sillä annosaikataulujen muutokset voivat olla tarpeen irreversiibelien neurologisten haittavaikutusten välttämiseksi.

Vaikeaa hilseilevää ihottumaa on ilmoitettu harvoin. Täydellistä alopesiaa on havaittu ilmaantuvan useammin käytettäessä jättiannoksia kuin tavanomaisen hoito-ohjelman mukaisia annoksia sytarabiinia. Jättiannoksia käytettäessä ei pidä käyttää bentsyylialkoholia sisältävää liuotinta. Bentsyylialkoholin on ilmoitettu olevan yhteydessä kuolemaan johtavaan Gasping-oireyhtymään keskosilla.

Kun laskimonsisäisiä annoksia annetaan nopeasti, potilailla esiintyy usein pahoinvointia ja he saattavat oksennella useiden tuntien ajan annostelun jälkeen. Tämä ongelma on yleensä vähemmän vakava kun lääke infusoidaan.

Peritoniittia ja guajakki-positiivista koliittia, johon liittyy samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaille on saatu vaste konservatiivisella lääkehoidolla. Viivästynyttä, progressiivisesti lisääntyvää, kuolemaan johtavaa paralyysia on raportoitu akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla lapsilla laskimonsisäisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa annosteltujen tavanomaisten sytarabiiniannosten jälkeen.

Ihmisen maksa ilmeisesti detoksifoi suuren määrän annostellusta annoksesta. Käytä lääkettä varoen ja käytä pienennettyä annosta potilailla, joiden maksan toiminta on heikko.

Sytarabiinia saavilla potilailla tulee luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta tarkistaa ajoittain. Jo entuudestaan maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sytarabiinia tulee annostella vain erittäin suurta huolellisuutta noudattaen.

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä pikkulapsilla ei ole varmistettu.

Tuumorilyysioireyhtymä

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, sytarabiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa neoplastisten solujen nopean lysisin takia. Lääkärin tulee tarkkailla potilaan veren virtsahappoarvoja ja olla valmiina

ryhtymään tuki- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka saattavat olla välttämättömiä tämän ongelman hallitsemiseksi.

Immunosuppressiiviset vaikutukset/lisääntynyt infektioalttius. Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on heikentynyt kemoterapia-aineilla, mukaan lukien sytarabiini, saattaa aiheuttaa vakavia tai jopa kuolemaan johtavia infektioita. Rokotusta elävillä rokotteilla tulee välttää sytarabiinia saavilla potilailla. Kuolleita tai inaktivoituja rokotteita voidaan annostella, mutta vaste näille rokotteille saattaa olla vähentynyt.

Silmien runsas huuhtelevminen ja glukokortikoidien käyttäminen saattaa estää tai vähentää suurien Cytarabine Accord -annosten aiheuttamaa konjunktiviittia.

Sytarabiini ei ärsytä kudoksia, siksi ei tarvitse ryhtyä mihinkään toimenpiteisiin vahingossa suonen ulkopuolelle tapahtuneen injektoimisen yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fluorosytosiini

Kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset ovat osoittaneet, että sytarabiini voi estää fluorosytosiinin vaikutusta. Tämä saattaa johtua mahdollisesta kilpailevasta takaisinoton estosta. 5-fluorosytosiinia ei saa annostella sytarabiinin kanssa, sillä 5-fluorosytosiinin terapeuttisen tehokkuuden on osoitettu kumoutuvan tällaisen hoidon aikana.

Digoksiini

Reversiibeliä vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja heikentynyttä glykosidin erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailta, jotka saivat beeta-asetyylidigoksiinia ja syklofosfamidia, vinkristiiniä ja prednisonia sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä. Vakaan tilan digoksiinipitoisuudet eivät näyttäneet muuttuvan. Siksi plasman digoksiinipitoisuutta voi olla tarpeen seurata potilailta, jotka saavat yhdistelmähoitossa muita samankaltaisia lääkkeitä. Digoksiinin käyttöä vaihtoehtoisena lääkkeenä tällaisille potilaille voidaan harkita.

Gentamysiini

Gentamysiinin ja sytarabiinin välillä tehty *in vitro* -yhteisvaikutustutkimus osoitti, että sytarabiinilla on antagonistista vaikutusta *K. pneumoniae*-kantojen herkkyYTEEN. Tämä tutkimus viittaa siihen, että hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae*-infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen voi aiheuttaa tarpeen muuttaa antibioottilääkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Sytarabiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty tutkimuksia. Sytarabiini on osoitettu teratogeeniseksi joillakin eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Sytarabiinia ei pidä käyttää naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ennen kuin hoidon mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitu tarkkaan sekä äidin että sikiön kannalta. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tuloa. Asianmukaisesta ehkäisystä on huolehdittava sekä hoidon aikana että 6 kuukauden ajan sen päättymisestä.

Sytarabiinille (monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa) raskauden aikana altistuneille naisille on syntynyt terveitä lapsia; osa lapsista oli keskosta tai heidän syntymäpainonsa oli pieni. Joitakin terveitä lapsia seurattiin 6 viikon iästä 7 ikävuoteen asti altistumisen jälkeen, eikä heissä tavattu poikkeavuuksia. Yksi näennäisen terve vastasyntynyt kuoli 90 vuorokauden ikäisenä gastroenteriittiin.

Synnynnäisiä poikkeavuuksia on ilmoitettu erityisesti silloin, kun sikiö on altistunut systeemille sytarabiinihoidolle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Näitä poikkeavuuksia ovat käsien ja jalkojen vajavuudet sekä raajojen ja korvien epämuodostumat.

Pansytopeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, elektrolyyttihäiriöitä, ohimenevää eosinofiliaa, suurentuneita IgM-pitoisuuksia ja hyperpyreksiaa, sepsistä ja kuolemia on ilmaantunut neonataalivaiheessa, jos lapsi on altistunut sytarabiinille *in utero*. Osa näistä vastasyntyneistä oli myös keskosia.

Hoidollisia raskaudenkeskeytyksiä on tehty sytarabiinia saaneille naisille. Osa sikiöistä oli terveitä, osalla oli laajentunut perna ja trisomia C -kromosomipoikkeavuus sikiön suonikalvokudoksessa.

Koska sytotoksinen hoito voi aiheuttaa sikiöpoikkeavuuksia etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, raskaana olevalle potilaalle tai potilaalle joka voi tulla raskaaksi sytarabiinihoidon aikana, on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta sekä raskaudenkeskeytyksen mahdollisuudesta. Vaara on ilmeinen, mutta huomattavasti pienempi, jos hoito aloitetaan toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Koko raskauden ajan sytarabiinihoitoa saaneille potilaille on syntynyt terveitä lapsia, mutta tällaisessa tapauksessa vastasyntyneen seuranta on suositeltavaa.

Imetys

Sytarabiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Koska useat lääkkeet erittyvät rintamaitoon ja koska sytarabiini voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, on päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai lääkitys. Päätöstä tehtäessä on huomioitava lääkkeen tärkeys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sytarabiinilla ei ole mitään vaikutusta henkiseen toimintaan tai psykomotoriseen kykyyn. Kemoterapiaa saavilla potilailla saattaa kuitenkin olla heikentynyt autolla ajokyky tai koneiden käyttökyky, ja heitä tulee varoittaa tästä mahdollisuudesta sekä neuvoa välttämään tällaisia tehtäviä jos vaikutusta esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Sytarabiini-hoidon yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Sytarabiinin haittavaikutukset riippuvat annostuksesta. Maha-suolikanavan häiriöt ovat tavallisimmat haittavaikutukset. Sytarabiini on toksinen luuytimelle ja aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia.

Sydän

Melko harvinainen: perikardiitti

Hyvin harvinainen: rytmihäiriö

Veri ja imukudos

Yleinen: anemia, megaloblastoosi, leukopenia, trombosytopenia.

Tuntematon: retikulosyyttien määrän pieneneminen

Näiden haittojen vaikeusaste riippuu annoksesta ja annosteluaikataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

5 vuorokauden jatkuvan infuusion tai akuuttien injektioiden (50 mg/m²–600 mg/m²) jälkeen valkosolulama on kaksivaiheista. Lähtötilanteen lukumäärästä, annostustasosta tai -aikataulusta riippumatta valkosolujen määrä alkaa pienentyä ensimmäisen 24 tunnin kuluessa ja on pienimmillään päivinä 7–9. Tätä seuraa lyhytaikainen määrän lisääntyminen noin 12. vuorokauden kohdalla. Määrä pienenee jälleen entisestään ja on pienimmillään päivinä 15–24. Seuraavan 10 vuorokauden aikana tapahtuu nopea määrän lisääntyminen lähtötason yläpuolelle. Verihiutaleloma on havaittavissa päivänä 5, ja trombosyyttien määrä on pienimmillään päivien 12–15 kohdalla. Seuraavan 10 vuorokauden aikana tapahtuu nopea määrän lisääntyminen lähtötason yläpuolelle.

Hermosto

Yleinen: Suuriannoksisessa hoidossa voi ilmetä aivoihin tai pikkuaivoihin kohdistuvia vaikutuksia, jotka ilmenevät tajunnan tason laskuna, dysartriana ja nystagmuksena.

Melko harvinainen: päänsärky

Tuntematon: uneliaisuus ja kouristukset, perifeerinen motorinen ja sensorinen neuropatia

Silmät

Yleinen: korjautuva hemorraginen konjunktiviitti (valoherkkyys, kirvely, näköhäiriöt, kyynelerityksen lisääntyminen), keratiitti.

Hengityselimet, rintakehä, välikarsina

Melko harvinainen: pneumonia, dyspnea, kurkkukipu.

Diffuusaa interstitiaalipneumoniittia, jolla ei ollut selvää aiheuttajaa ja joka on voinut liittyä sytarabiiniin, on raportoitu potilailta, joita hoidettiin kokeellisilla väliannoksilla (1 g/m²) sytarabiinia joko yksinään tai muiden kemoterapia-aineiden (meta-AMSA, daunorubiini, VP-16) kanssa.

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, joka etenee nopeasti keuhkoedeemaksi ja röntgenkuvassa näkyväksi kardiomegaliaksi, on ilmaantunut käytettäessä sytarabiinia kokeellisina jättiannoksina relapsoituneen leukemian hoitoon. Tilan on ilmoitettu johtaneen kuolemaan.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: nielemishäiriö, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun/peräaukon tulehdukset tai haavaumat.

Melko harvinainen: esofagiitti, ruokatorven haavaumat, pneumatoxis cystoides intestinalis, nekrotisoiva koliitti.

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, virtsaretentio

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: korjautuvat ihovaikutukset kuten eryteema, rakkulatauti, nokkosihottuma, vaskuliitti, alopesia.

Melko harvinainen: ihohaavaumat, kutina, polttava kipu kämmenissä ja jalkapohjissa.

Hyvin harvinainen: neutrofiilinen ekkriininen hidradeniitti
Tuntematon: hilseilyä aiheuttava ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskipu, nivelkipu

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: ruokahaluttomuus, hyperurikemia

Infektiot:

Melko harvinainen: sepsis (immunosuppressio), selluliitti injektiokohdassa
Tuntematon: pneumonia

Sytarabiinin käyttöön yksin tai yhdistelmähoidossa muiden immunosuppressanttien kanssa annoksilla, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin, voi liittyä virus-, bakteri-, sien-, lois- tai saprofyytti-infektioita, ja niitä voi esiintyä missä tahansa kehon osassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita ja joskus jopa kuolemaan johtavia.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Melko harvinainen: lentigo

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume, tromboflebiitti injektiokohdassa
Melko harvinainen: rintakipu

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: anafylaksia
Tuntematon: allerginen edeema.

Maksa ja sappi

Yleinen: korjautuvat maksavaikutukset, joihin liittyy entsyymiarvojen suurentumista

Melko harvinainen: ikterus
Tuntematon: maksavaurio ja lisääntynyt hyperbilirubinemia

Sytarabiini (Ara-C) -oireyhtymä

Sytarabiinioireyhtymälle ominaisia oireita ovat kuume, lihaskipu, luukipu, toisinaan rintakipu, makulopapulaarinen ihottuma, konjunktiviitti ja sairauden tunne. Oireyhtymä ilmenee tavallisesti 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kortikosteroidit ovat osoittautuneet hyödyllisiksi hoidettaessa tai ehkäistessä tätä oireyhtymää. Jos oireet ovat hoidettavissa, kortikosteroidien käyttöä ja sytarabiinihoidon jatkamista on harkittava.

Hermosto

Suuriannoksisen sytarabiinihoidon jälkeen ilmenee haittavaikutuksia 8-37 %:lla hoidetuista potilaista: aivoissa tai pikkuaivoissa ilmenevät vaikutukset kuten persoonallisuuden muutokset, vireystason muutokset, dysartria, ataksia, vapina, nystagmus, päänsärky, sekavuus, uneliaisuus, heitehuimaus, kooma, kouristukset jne. Oireiden ilmeneminen iäkkäillä potilailla (>55 vuotta) saattaa olla tätäkin yleisempää. Muita altistavia tekijöitä ovat maksan ja munuaisten vajaatoiminta, aiempi keskushermostoon kohdistunut hoito (esim. sädehoito, solunsalpaajien intratekaalinen anto tai suuriannoksinen/intratekaalinen metotreksaatti) ja alkoholin runsas käyttö. Keskushermoston häiriöt ovat useimmissa tapauksissa korjaantuvia.

Keskushermostoon kohdistuvan toksisuuden riski suurenee, jos suuriannoksinen laskimonsisäinen sytarabiinihoitoon yhdistetään toinen keskushermostoon toksisesti vaikuttava hoito kuten sädehoito.

Ruoansulatuselimistö

Varsinkin suuriannoksinen sytarabiinihoito saattaa aiheuttaa vakavampia reaktioita yleisesti ilmenevien oireiden (ks. taulukko) lisäksi. Suoliperforaatiota tai nekroosia on raportoitu ileukseen ja peritoniittiin liittyneenä.

Maksa-absesseja, hepatomegaliaa, Budd-Chiarin oireyhtymää (maksalaskimotromboosi) ja pankreatiittia on havaittu suuriannoksisen hoidon jälkeen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Sytarabiini voi aiheuttaa keuhkopöhön/ARDS:n kaltaisia sairauden merkkejä etenkin suuriannoksissa hoidossa. Reaktio johtuu todennäköisesti keuhkorakkuloiden hiussuonten vaurioista. Tilan esiintyvyyttä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa on raportoitu 10-26 %), koska kyse on residivipotilaista, joilla muutkin tekijät saattavat myötävaikuttaa reaktion esiintyvyyteen.

Muut

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kardiomyopatiaa ja rbdomyolyyysiä. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, joka aiheutti sydänpysähdyksen jolloin elvyttäminen oli välttämätöntä. Tämä tapahtui välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset vähenevät, jos sytarabiinia annetaan infuusiona. Paikallista glukokortikoidihoitoa suositellaan hemorragisen konjunktiviitin ehkäisemiseksi.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole antidootia. Kun laskimoon on infusoitu 4,5 g/m² tunnin ajan 12 tunnin välein 12 peräkkäisenä annoksena, on ilmennyt pysyvän keskushermostotoksisuuden lisääntymistä ja kuolemantapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ATC-koodi: L01BC01

Cytarabine Accord'in vaikuttava aine, sytarabiini (ara-C), on deoksisytidiinukleosidin synteettinen analogi. Sytarabiini estää DNA-synteesiä, ja sillä on sytostaattinen tai sytosidinen vaikutus soluihin ja DNA-viruksiin. Cytarabine Accord'illa ja muilla syöpälääkkeillä ei ole osoitettu ristiresistenssiä. Cytarabine Accord voidaan annostella laskimoon. Leukemiasoluissa sytarabiini fosforyloituu sytarabiinitrifosfaatiksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Metabolia:

Sytarabiini metaboloituu laskimoinjektion jälkeen pyrimidiin nukleosidideaminaasien vaikutuksesta lähinnä (inaktiiviseksi) uridiiniarabonosidiksi. Leukemiasoluihin oton jälkeen sytarabiini fosforyloituu sytarabiinitrifosfaatiksi.

Proteiineihin sitoutuminen:

Sytarabiinista sitoutuu proteiineihin 15 %.

Puoliintumisaika:

Sytarabiinin puoliintumisaika plasmassa on 1,5 tuntia. Koska sytarabiinideaminaasin aktiivisuus aivoselkäydinnesteessä on vähäinen, sytarabiinin eliminaation puoliintumisaika keskushermostossa on 3-3,5 tuntia.

Jakaantuminen:

Sytarabiinin jakaantumistilavuus on 0,7 l/kg. Laskimoon annettu sytarabiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin.

Erittyminen:

Sytarabiinin plasmapuhdistuma on noin 40/ml/min/kg. Annetusta annoksesta erittyä virtsaan muuttumattomana 5-8 %, ja inaktiivisina metaboliitteina 90-95 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cytarabine Accord'in aktiivisen aineosan, sytarabiinin, on tutkimuksissa raportoitu olevan genotoksinen (in vitro ja in vivo), alkio toksinen ja teratogeeninen, kun sitä on annettu kliinisesti relevantteina annoksina tiineille jyrsoijille organogeneesin aikana. Sytarabiinin on myös raportoitu vaurioittavan kehittyviä aivoja, kun sitä on annettu vastasyntyneille jyrsoijille (aikana, joka vastaa ihmisellä viimeistä raskauskolmannesta) ja lisäävän epänormaalien spermatozoidien ilmaantuvuutta hiirellä in vivo.

Sytarabiinin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläimillä. Samanlaisen vaikutuksen mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun suunnitellaan potilaan pitkäaikaishoitoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 400
Trometamoli
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Avattu pakkaus: Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen

Laimennettu liuos: Laimentamista koskevat tutkimukset osoittavat, että sen jälkeen kun Cytarabine Accord -injektio on laimennettu suositelluilla i.v.-nesteillä, se säilyy stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä ja 72 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa.

Cytarabine Accord'ia sisältävät infuusionesteet tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna, ulkopakkauksessa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Injektioneste on pakattu 1 ml/ 5 ml/ 10 ml Ph. Eur. tyyppin I lasista valmistettuihin injektiopulloihin. Injektiopullo on suljettu harmaalla kumitulpalla. Jokainen injektiopullo on pakattu rasiaan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi (ja muut käsittelyohjeet)

Jos injektiopulloja säilytetään liian kylmässä, liuos saattaa sakkautua. Sakan liukenemiseksi Cytarabine Accord 100mg/ml -injektiopullot on lämmitettävä 55 °C:een ravistelemalla niitä riittävästi ja antamalla niiden jäähtyä huoneenlämpöiseksi.

Kun injektiopullo on avattu, sen sisältö tulee käyttää välittömästi eikä sitä saa varastoida. Hävitä käyttämättä jäänyt osa.

Vettä injektioita varten, 0,9-prosentista keittosuola- tai 5-prosentista glukoosiliuosta käytetään yleisesti Cytarabine Accord'in infuusionesteinä. Yhteensopivuus on varmistettava ennen mihinkään muuhun aineeseen sekoittamista.

Sytarabiinia sisältävät infuusionesteet on käytettävä välittömästi.

Hävittäminen ja roiskeet: sijoita hävittämistä varten erittäin vaarallisten (sytotoksisten) aineiden jätesäkkiin ja polta 1100 °C:n lämpötilassa. Jos roiskeita sattuu, rajoita pääsy roiskealueelle ja varmista, että käytettävä suojaus on riittävä, mukaan lukien käsineet ja turvasilmälasit. Rajoita roiskeen leviäminen ja puhdistaa alue imukykyisellä paperilla/materiaalilla. Roiskeet voidaan myös käsitellä 5-prosenttisella natriumhypokloriitilla. Roiskealue tulee puhdistaa runsaalla määrällä vettä. Laita kontaminoitunut materiaali vuotamattomaan sytotoksisille aineille tarkoitettuun jätesäkkiin ja polta 1100 °C:n lämpötilassa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUPANUMERO

24595

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

--

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:
100 mg cytarabin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut leukemi hos barn och vuxna. Högdosbehandling: akut leukemi som inte reagerar på normala cytarabindoser. Akut leukemi som inte tidigare reagerat på cytostatika och/eller strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Cytarabine Accord ska endast ges som injektion eller intravenös infusion, eftersom övriga administreringsätt inte utvärderas med avseende på säkerhet.

Behandling med Cytarabine Accord får inledas eller ske endast under överinseende av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Endast generella rekommendationer kan ges, då akut leukemi så gott som uteslutande behandlas med 2–5 olika cytostatikakombinationer. Dosen ska bestämmas individuellt och strikt enligt kroppsytan. Behandlingen ges som upprepade cykler och de bästa resultaten erhålls med cytostatikakombinationer där Cytarabine Accord ges under 7–10 dagar.

Induktionsbehandling: 100 mg/m²/dygn som kontinuerlig infusion under 7 dygn i kombination med andra cytostatika, inklusive exempelvis en antracyclin. Ytterligare behandlingscykler kan administreras i intervall om 2–4 veckor, tills remission uppnås eller tills oacceptabla biverkningar förhindrar fortsatt behandling.

Underhållsbehandling: Dosering och schema för underhållsbehandling varierar beroende på vilken behandlingsregim som tillämpas. Cytarabin har 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: Cytarabine Accord 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. Den totala behandlingdosen bör inte överstiga 36 g/m². Se avsnitt 4.4 och 4.8.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Doseringen ska reduceras.

Högdosbehandling av patienter över 60 år ska endast ges efter noggrann risk-nyttavärdering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cytarabin eller mot något hjälpämne. Cytarabine Accord ska inte ges till patienter med en redan befintlig läkemedelsinducerad benmärgssuppression om inte en sådan behandling är kliniskt ändamålsenligt. Cytarabine Accord ska inte användas för att behandla andra benigna tillstånd än immunsuppression.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

Utöver den förväntade hematotoxiciteten förekommer ibland allvarliga eller livshotande biverkningar i centrala nervsystemet, mag-tarmkanalen eller lungorna.

Cytarabin ska inte ges till patienter med akut och/eller allvarlig infektion.

Om patienten har sår i mag-tarmkanalen eller nyligen har genomgått en operation ska han/hon övervakas noga med avseende på tecken på blödning och vid behov ges trombocyter.

Övervakning av blodvärden: Patientens trombocyt- och leukocytvärdena ska monitoreras ofta. Minskningen av de perifera blodvärdena kan fortgå efter avslutad behandling och är som lägst efter 5–7 dagar efter avslutad behandling.

Cytarabin är en potent benmärgshämmare. Behandlingen bör inledas med försiktighet hos patienter med befintlig benmärgssuppression. Patienter som får detta läkemedel måste hållas under noggrann övervakning på en enhet som har kapacitet att behandla komplikationer. Komplikationerna kan vara livshotande och orsakas av benmärgssuppression (infektioner till följd av granulocytopeni eller andra försämrade kroppsförsvar samt blödningar orsakade av trombocytopeni). Kontroller av benmärgen bör utföras regelbundet efter att blaster har försvunnit från det perifera blodet.

Cytarabin ska inte användas vid behandling av vid behandling av leukopeni eller trombocytopeni av icke-malign etiologi.

Utrustning bör finnas tillgänglig för hantering av komplikationer, potentiellt livshotande, från benmärgssuppression (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni). Ett fall av anafylax som resulterade i akut hjärt- och andningsstillestånd har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av Cytarabine Accord.

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; svår gastrointestinal ulceration, inklusive pneumatoses 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 cytarabin ska monitoreras noggrant. Kontroller 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 1 000 polymorfonukleära leukocyter/mm³. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter avslutad medicinering och nå lägsta punkten efter läkemedelsfria perioder på 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 av misstag uteslutas från 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. Akut andnödssyndrom, som snabbt utvecklas till lungödem och radiografisk kardiomegali har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin vid behandling av recidiverande leukemi.

Fall av kardiomyopati med påföljande död har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin i kombination med cyklofosfamid inför benmärgstransplantation. Detta kan ha varit relaterat till tidpunkten för behandlingen.

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 doseringsschemat kan behöva förändras för att undvika irreversibla neurologiska biverkningar.

Allvarlig hudfjällande utslag har sällan rapporterats. Fullständig alopeci har rapporterats oftare med höga doser än med standard behandlingsdoser cytarabin. Vid högdosbehandling ska lösningsmedel som innehåller bensylalkohol inte användas. Bensylalkohol har rapporterats vara associerat med dödligt gasping-syndrom hos för tidigt födda barn.

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.

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 konservativ medicinsk behandling. Fördröjd progressiv uppåtstigande paralytisk som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloisk leukemi (AML) efter intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

Den mänskliga levern avgiftar tydligen en stor mängd av den administrerade dosen. Använd läkemedlet med försiktighet och använd en reducerad dos till patienter med nedsatt leverfunktion.

Benmärg, lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med cytarabin. Patienter med existerande nedsatt leverfunktion ska endast ges cytarabin med största försiktighet.

Säker användning av detta läkemedel hos spädbarn har inte fastställts.

Tumorlyssyndrom

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabin inducera hyperurikemi sekundärt till snabb lyses 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.

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 till och med livshotande infektioner. Vaccination

med levande vacciner ska undvikas hos patienter som får cytarabin. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara nedsatt.

Riklig spolning av ögonen och användning av glukokortikoider kan förhindra eller minska konjunktivit efter högdosbehandling med Cytarabine Accord.

Cytarabin irriterar inte vävnader, därför krävs ingen åtgärd i samband med oavsiktlig extravasal injektion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fluorocytosin

Resultat från kliniska prövningar har visat att cytarabin kan hämma effekten av fluorocytosin. Detta kan bero på en eventuellt konkurrerande återupptagningshämmning. 5-fluorocytosin 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 via njurarna observerades hos patienter som fick beta-acetyldigoxin och cyklofosfamid, vinkristin och prednison med eller utan cytarabin eller prokarbazin. Steady-state-digoxinkoncentrationen verkade inte ändras. Därför kan övervakning av plasmadigoxinnivåer behövas hos patienter som får andra liknande läkemedel vid kombinationsbehandling. Användning av digoxin som ett alternativt läkemedel till dessa patienter kan övervägas.

Gentamicin

En *in vitro*-interaktionsstudie mellan gentamicin och cytarabin visade en cytarabinrelaterad antagonism mot känslighet för stammar av *K. pneumoniae*. Denna undersökning tyder på att om patienter som får cytarabin och behandlas med gentamicin för en *K. pneumoniae*-infektion inte visar en snabb terapeutisk respons, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Inga undersökningar på användning av cytarabin hos gravida kvinnor har utförts. Cytarabin är känt för att vara teratogent i vissa djurarter (se avsnitt 5.3). Användningen av cytarabin till kvinnor som är eller som kan bli gravida ska endast ske efter noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker med behandlingen för både modern och fostret. Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida. Effektiva preventivmedel ska användas både under och upp till 6 månader efter behandling.

Friska barn har fötts av kvinnor som exponerats för cytarabin (som monoterapi eller kombinationsbehandling med andra läkemedel) under graviditeten. Några av barnen var för tidigt födda eller hade låg födselvikt. Vissa friska barn följdes från 6 veckors till 7 års ålder efter exponeringen och de hade inga avvikelser. Ett till synes friskt nyfött barn dog vid 90 dagars ålder av gastroenterit.

Medfödda avvikelser har rapporterats särskilt när fostret har utsatts för systemisk cytarabinbehandling under graviditetens första trimester. Dessa avvikelser är defekter i händer och fötter och missbildningar i extremiteter och öron.

Pancytopeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, elektrolytstörningar, övergående eosinofili, ökade nivåer av IgM och hyperpyrexia, sepsis och dödsfall har inträffat under neonatalfasen om barnet har utsatts för cytarabin *in utero*. En del av dessa nyfödda var även för tidigt födda.

Terapeutiska aborter har utförts på kvinnor som behandlats med cytarabin. Några av fostren var friska, vissa hade förstörd mjälte och trisomi C-kromosomavvikelse i fostrets koroidala vävnad.

Eftersom cytotoxisk behandling kan orsaka fosteravvikelser särskilt under graviditetens första trimester, ska en gravid patient eller patient i fertil ålder under behandlingen med cytarabin informeras om den potentiella risken för fostret och möjligheten till abort. Faran är uppenbar men betydligt lägre om behandlingen påbörjas under graviditetens andra eller tredje trimester. Friska barn har fötts till patienter som behandlats med cytarabin under hela graviditeten men i ett sådant fall rekommenderas uppföljning av den nyfödda.

Amning

Det finns ingen information om utsöndringen av cytarabin i bröstmjolk. Eftersom flera läkemedel utsöndras i bröstmjolk och cytarabin kan orsaka allvarliga biverkningar på det ammade barnet är det nödvändigt att besluta om att avbryta amningen eller medicineringen. Vid beslut ska läkemedlets betydelse för modern beaktas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cytarabin har ingen effekt på mental funktion eller psykomotorisk förmåga. Patienter som får kemoterapi kan dock ha nedsatt förmåga att framföra fordon 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 ($\geq 1/10$)

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)

Cytarabins biverkningar är dosberoende. Vanligast är gastrointestinala biverkningar. Cytarabin är toxiskt för benmärg och orsakar hematologiska biverkningar.

Hjärtat

Mindre vanliga: perikardit

Mycket sällsynta: arytm

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.

Efter fem dagars kontinuerlig infusion eller akuta injektioner (50 mg/m^2 – 600 mg/m^2) är leukocythämningen bifasisk. Oavsett utgångsläget, doseringsnivån eller -schema börjar antalet vita blodkroppar minska inom de första 24 timmarna och är som lägst dagarna 7–9. Detta följs av en kortvarig ökning av antalet vid cirka 12 dagar. Antalet minskar igen ytterligare och är som lägst dagarna 15–24. Under de kommande 10 dygn sker en snabb ökning av antalet ovanför baslinjen. Trombocythämning kan detekteras dag 5 och antalet trombocyter är som lägst dagarna 12–15. Under de kommande 10 dygn sker en snabb ökning av antalet ovanför baslinjen.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Vid högdosbehandling kan cerebellär eller cerebral påverkan förekomma med sänkt medvetande, dysartri och nystagmus.

Mindre vanliga: huvudvärk

Ingen känd frekvens: dåsighet och kramper, perifer motorisk och sensorisk neuropati

Ögon

Vanliga: reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: pneumoni, dyspné, halsont

Diffus interstitiell pneumonit som inte har någon tydlig orsak och kan ha varit relaterad till cytarabin har rapporterats hos patienter som behandlats med experimentella mellandoser (1 g/m²) cytarabin antingen som monoterapi eller tillsammans med andra kemoterapier (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Akut andnödssyndrom, som snabbt utvecklas till lungödem och radiografisk kardiomegali har rapporterats efter experimentell högdosbehandling med cytarabin vid behandling av recidiverande leukemi. Tillståndet har rapporterats ha lett till döden.

Magtarmkanalen

Vanliga: dysfagi, buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, oral/anal inflammation eller sår

Mindre vanliga: esofagit, sår i matstrupen, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion, urinretention

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci

Mindre vanliga: hudsår, klåda, brännande känsla i handflator och fotsulor

Mycket sällsynta: neutrofil svettkörtelinflammation

Ingen känd frekvens: fjällande hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: myalgi, artralgi

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi, hyperurikemi

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället
Ingen känd frekvens: pneumoni

Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i doser som påverkar den cellmedierade eller antikroppsmedierade immuniteten kan vara associerad med virala, bakteriella, svamp-, parasit- eller saprofytiska infektioner, och de kan förekomma var som helst i kroppen. Infektionerna kan vara milda, men de kan också vara svåra och ibland även leda till döden.

Benigna och maligna och neoplasier (inklusive cystor och polyper)

Mindre vanliga: lentigo

Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället

Vanliga: feber, tromboflebit vid injektionsstället
Mindre vanliga: bröstsmärta

Immunsystemet

Mindre vanliga: anafylax
Ingen känd frekvens: allergiskt ödem

Lever och gallvägar

Vanliga: reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer

Mindre vanliga: gulsot
Ingen känd frekvens: leverskada och ökad hyperbilirubinemi

Cytarabin (Ara-C) syndrom

Symtom som är karakteristiska för cytarabinsyndrom är feber, myalgi, skelettsmärta, tillfällig bröstsmärta, makulopapulärt utslag, konjunktivit och sjukdomskänsla. Syndromet uppkommer vanligtvis 6–12 timmar efter behandlingens start. Kortikosteroider har visat sig vara användbara som terapi eller profylax för detta syndrom. Om symtomen kan behandlas kan fortsatt användning av kortikosteroider och behandling med cytarabin övervägas.

Centrala och perifera nervsystemet

Biverkningar efter högdosbehandling med cytarabin förekommer hos 8–37 % av de behandlade patienterna: cerebellär eller cerebral effekt såsom personlighetsförändringar, förändringar i medvetandenivån, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, somnolens, yrsel, koma, kramper osv. Incidensen av symtomen hos äldre patienter (> 55 år) kan vara ännu högre. Andra riskfaktorer är nedsatt lever- och njurfunktion, tidigare CNS-behandling (t.ex. strålbehandling, intratekal administrering av kemoterapi eller högdos/intratekalt metotrexat) och hög alkoholkonsumtion. Störningar i det centrala nervsystemet 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.

Magtarmkanalen

Framförallt vid högdosbehandling med cytarabin kan flera allvarliga reaktioner uppkomma vid sidan av vanliga symtom (se tabell). Intestinal perforation eller nekros av ileus och peritonit har rapporterats.

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Cytarabin kan orsaka kliniska tecken på lungödem/ARDS, särskilt vid högdosbehandling. Detta orsakas troligen av 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 anafylax som resulterade i hjärt- och andningsstillestånd och krävde återupplivning har rapporterats. Detta inträffade omedelbart efter intravenös administrering av cytarabin.

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

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 (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot. 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: L01BC01

Den aktiva substansen i Cytarabine Accord, cytarabin (ara-C), är en syntetisk analog av deoxysytidinnukleosid. Cytarabin hämmar DNA-syntesen och det har en cytostatisk och cytocidal effekt på celler och DNA-virus. Ingen korsresistens har visats med Cytarabine Accord och andra läkemedel mot cancer. Cytarabine Accord kan administreras intravenöst. I leukemicellerna fosforilyeras cytarabin till cytarabintrifosfat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metabolism:

Efter intravenös injektion metaboliseras cytarabin primärt av pyrimidinnukleosid-deaminaser till den (inaktiva) uridin-arabonosid. Efter upptag i leukemicellerna fosforyleras cytarabin till cytarabintrifosfat.

Bindning till proteiner:

Cytarabin är till 15 % bundet till proteiner.

Halveringstid:

Halveringstiden för cytarabin i plasma är 1,5 timmar. Eftersom cytarabin-deaminasaktiviteten i cerebrospinalvätskan är låg är elimineringshalveringstiden för cytarabin i centrala nervsystemet 3–3,5 timmar.

Distribution:

Distributionsvolymen för cytarabin är 0,7 l/kg. Intravenöst administrerat cytarabin passerar endast i liten utsträckning blod-hjärnbarriären.

Eliminering:

Plasmaclearance för cytarabin är cirka 40 ml/min/kg. Av den administrerade dosen utsöndras 5–8 % oförändrad i urinen och som inaktiva metaboliter 90–95 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cytarabin, den aktiva substansen i Cytarabine Accord, har i prövningar visat sig vara gentoxisk (*in vitro* och *in vivo*), embryotoxisk och teratogen när den administrerats i kliniskt relevanta doser till gravida gnagare under organogenesen. Cytarabin har också rapporterats skada hjärnans utveckling då den administreras till nyfödda gnagare (den tid som motsvarar den sista trimestern av mänsklig graviditet) och öka förekomsten av onormala spermier hos möss *in vivo*.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 400
Trometamol
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad förpackning: Ska användas genast efter öppnandet.

Utspädd lösning: Spädningsundersökningar indikerar att efter utspädningen då Cytarabine Accord är utspädd med de rekommenderade intravenösa vätskorna förblir den stabil i 24 timmar i rumstemperatur och i 72 timmar i en temperatur på 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör infusionsvätskor som innehåller Cytarabine Accord användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Håll förpackningen tätt sluten, i den yttreförpackningen. Förvara inte i kylskåp. Får inte frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan är förpackad i 1 ml/5 ml/10 ml injektionsflaskor av glas Ph. Eur. typ I. Injektionsflaskan är försluten med en grå gummipropp. Varje injektionsflaska är förpackad i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om injektionsflaskorna förvaras för kallt kan lösning falla ut. För att lösa upp utfällningen ska Cytarabine Accord 100 mg/ml injektionsflaskor värmas till 55 °C med tillräckliga skakningar och tillåtas svalna till rumstemperatur.

Efter att injektionsflaskan öppnats ska innehållet användas omedelbart och får inte förvaras. Kassera den oanvända delen.

Vatten för injektionsvätskor, 0,9 % koksaltlösning eller 0,5 % glukoslösning används vanligtvis som infusionsvätska i Cytarabine Accord. Kompatibiliteten måste verifieras före blandning med något annat ämne.

Infusionslösningar som innehåller cytarabin ska användas omedelbart.

Kassering och spill: lägg i en avfallspåse för bortskaffande av mycket farliga (cytotoxiska) ämnen och förbränn vid en temperatur på 1 100 °C. I händelse av spill begränsa åtkomsten till spillområdet och säkerställ skyddet är adekvat inklusive handskar och skyddsglasögon. Begränsa utbredningen av spillet och rengör området med absorberande papper/material. Spillområdet kan även behandlas med 5 % natriumhypoklorit. Spillområdet ska rengöras med rikliga mängder vatten. Lägg det kontaminerade materialet i en läckagesäker avfallssäck ämnat för cytotoxiska ämnen och bränn i en temperatur på 1 100 °C.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24595

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

--

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.2.2022