

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 20 mg sytarabiinia.

Yksi 2 ml:n injektio-pullo sisältää 40 mg sytarabiinia.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo sisältää 100 mg sytarabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektio-pullo sisältää alle 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 7.0–9.5

Osmolaliteetti: noin 300 mOsmol/kg

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutin myeloosien leukemian remission induktioon aikuisille ja muihin akuutteihin leukemioihin aikuisille ja lapsille, mukaan lukien keskushermostoaffisioihin ehkäisy ja hoito (meningeaalinen leukemia).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, lihakseen, ihon alle tai selkäydinnesteeseen.

Ihon alle annettava injektio on yleensä hyvin siedetty ja sitä voidaan suositella ylläpitohoitoon.

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan laimentaa steriiliin injektio- tai infuusionesteeseen käyttävään veteen, glukoosia sisältävään infuusionesteeseen tai natriumkloridia sisältävään infuusionesteeseen.

Sytarabiinihoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on laaja kokemus solunsalpaajahoidosta, tai tällaisen lääkärin valvonnassa. Hoidosta voidaan antaa vain yleisiä suosituksia, sillä akuuttia leukemiaa hoidetaan lähes yksinomaan solunsalpaajien yhdistelmillä.

Annossuositukset voidaan antaa painoon perustuvina annoksina (mg/kg) tai kehon pinta-alaan perustuvina (mg/m<sup>2</sup>) annostuksina. Annossuositukset voidaan muuntaa nomogrammeja käyttämällä.

### **Remission induktio:**

**Jatkuva hoito:** Tavallinen annos leukemian hoidossa on 2 mg/kg/vrk nopeana injektiona laskimoon päivittäin 10 vuorokauden ajan. Jos 10 vuorokauden jälkeen ei havaita hoitovastetta eikä toksisuutta, annokseksi voidaan suurentaa 4 mg/kg/vrk, kunnes hoitovaste tai toksisuus on ilmeistä. Melkein kaikilla potilailla ilmenee toksisuutta näillä annoksilla.

Vaihtoehtoisesti päivittäin voidaan antaa infuusiona 0,5–1 mg/kg/vrk 1–24 tunnin aikana 10 vuorokauden ajan, ja sitten annoksella 2 mg/kg/vrk, kunnes havaitaan toksisuutta. Jatka, kunnes ilmenee toksisuutta tai remissio. Tulokset yhden tunnin infuusioista ovat olleet tyydyttäviä suurimmalla osalla potilaista.

**Jaksoittainen hoito:** Sytarabiinia voidaan antaa jaksoittaisina annoksina 3–5 mg/kg/vrk laskimoon päivittäin 5 peräkkäisen vuorokauden ajan. Tämä hoitjakso voidaan toistaa 2–9 vuorokauden tauon jälkeen ja toistaa edelleen, kunnes ilmenee hoitovaste tai toksisuutta.

Ensimmäisten merkkien luuytimen toiminnan paranemisesta on raportoitu ilmaantuneen 7–64 vuorokauden (keskimäärin 28 vuorokauden) kuluttua hoidon aloittamisesta.

Jos potilaalla ei todeta toksisuutta eikä remissiota hoidon kohtalaisen keston jälkeen, suurempien annosten varovainen anto on yleensä aiheellista. Potilaiden on yleensä todettu sietävän suurempia annoksia, kun ne annetaan nopeana injektiona laskimoon hitaan infuusion sijasta. Tämä johtuu sytarabiinin nopeasta metaboloitumisesta, jolloin suuren annoksen vaikutusaika on lyhyt.

Sytarabiinia on käytetty annoksina 100–200 mg/m<sup>2</sup>/24 tuntia 5–7 vuorokauden ajan jatkuvana infuusiona yksinään tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien, esim. antrasykliinien, kanssa. Hoitosykliä voidaan antaa 2–4 viikon välein, kunnes saavutetaan remissio tai ilmaantuu haittaavaa toksisuutta.

**Ylläpitohoito:** Saavutettu remissio voidaan säilyttää antamalla injektiona 1 mg/kg laskimoon tai ihon alle kerran tai kaksi kertaa viikossa.

Sytarabiinia on annettu myös monoterapiana tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa annoksina 100–200 mg/m<sup>2</sup> 5 vuorokauden ajan jatkuvana infuusiona kuukauden välein.

### **Intrate kaalinen annostus:**

Annetaan tavallisesti 5–30 mg/m<sup>2</sup>:n annoksia.

Meningeaalisen leukemian hoidossa tavallinen annos on 30 mg/m<sup>2</sup> kerran joka 4. päivä, kunnes aivo-selkäydinnesteen löydökset ovat normaaleja, minkä jälkeen annetaan vielä yksi annos. Injektio annetaan hitaasti. Ks. kohta 4.8.

### **Suuriannoksinen hoito:**

Sytarabiinia annetaan lääkärin tarkassa valvonnassa monoterapiana tai yhdistelmänä muiden solunsalpaajien kanssa annoksina 2–3 g/m<sup>2</sup> 1–3 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon 12 tunnin välein 2–6 vuorokauden ajan (hoitosyklin aikana yhteensä 12 annosta). Kokonaishoitoannosta 36 g/m<sup>2</sup> ei saa ylittää. Hoitosyklien antotiheys riippuu hoitovasteesta sekä hematologisesta ja muusta toksisuudesta. Ks. (4.4) hoidon lopettamista koskevat varotoimet.

**Pediatriiset potilaat:** Lapset vaikuttavat sietävän suurempia annoksia kuin aikuiset, ja missä annosalueet mainitaan, lapsille tulee antaa suurempi annos ja aikuisille pienempi annos.

### **Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:**

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Annosta on pienennettävä.

Sytarabiini poistuu elimistöstä dialyysin avulla. Sytarabiinia ei siksi saa antaa juuri ennen dialyysia eikä heti sen jälkeen.

#### **Iäkkäät potilaat:**

Yli 60-vuotiaille potilaille saa antaa suuriannoksista hoitoa vain hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen. Mitään tietoja ei ole, jotka viittaisivat siihen, että annosmuutokset ovat tarpeen iäkkäille. Iäkkäät potilaat eivät kuitenkaan siedä lääketoksisuutta yhtä hyvin kuin nuoret potilaat, ja siksi on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkkeen aiheuttamaan leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan ja aloitettava tarvittaessa asianmukainen tukihoido.

#### **Antotapa**

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen antoa, ks. kohta 6.6.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anemia, leukopenia ja trombosytopenia, jotka eivät johdu malignista veritaudista (esim. luuytimen aplasia), elleivät hyödyt ole suuremmat kuin riskit.

Degeneratiiviset ja toksiset aivosairaudet, erityisesti sen jälkeen, kun potilas on saanut metotreksaattia tai ionisoivaa säteilyä.

Sytarabiinia saa antaa raskauden aikana vain, jos käyttö on ehdottoman välttämätöntä ja kun äidille lääkkeestä koituvaa hyötyä on verrattu mahdollisiin sikiöön kohdistuviin riskeihin (ks. kohta 4.6).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Sytarabiinihoidon saa aloittaa vain solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri.

Sytarabiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta hiljattain sädehoitoa tai muita sytotoksisia aineita saaneiden potilaiden kohdalla.

Sytarabiinia annettaessa täytyy noudattaa varovaisuutta ja se tulee tehdä vain syöpätautien erikoislääkärin valvonnassa paikassa, missä on valmiudet kliinisten, biokemiallisten ja hematologisten vaikutusten tarkkailuun lääkkeen annon aikana ja sen jälkeen.

Sytarabiini on voimakas luuytimen suppressori; voimakkuus riippuu lääkannoksesta ja antoaikataulusta. Hoito tulee aloittaa varovasti potilailla, jotka jo entuudestaan sairastavat luuydinsuppressiota. Tätä lääkettä saavien potilaiden on oltava lääkärin tarkassa valvonnassa ja induktiohoidon aikana leukosyytti- ja verihiutalelaskenta on tehtävä päivittäin. Luuydintutkimukset tulee tehdä usein toistuen sen jälkeen kun blastit ovat hävinneet perifeerisestä verestä. Käytössä on oltava valmiudet hoitaa komplikaatioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia johtuen luuydinlamasta (infektio, joka johtuu granulositytopeniasta ja muiden elimistön puolustusmekanismien heikkenemisestä sekä trombosytopenian aiheuttamasta verenvuodosta).

Sytarabiinia saavia potilaita täytyy tarkkailla huolellisesti. Verihiutale- ja leukosyyttimäärien tutkiminen on pakollista. Hoito on keskeytettävä tai sitä on muutettava, kun lääkeshoidon aiheuttaman luuydinlaman vuoksi verihiutaleiden määrä on laskenut alle 50 000:een tai kun polymorfonukleaaristen solujen määrä on alle 1 000/mm<sup>3</sup>. Perifeeristen veriarvojen pieneneminen

saattaa jatkaa hoidon päätyttyä, ja arvot ovat pienimmillään 12–24 vuorokauden pituisen lääkkeettömän ajan jälkeen. Hoito aloitetaan uudelleen, jos se on aiheellista, kun varmat merkit luuytimen toipumisesta (peräkkäisissä luuydintutkimuksissa) on todettu. Potilaat, joiden lääkitys keskeytetään, kunnes perifeerisen veren normaalit arvot on saavutettu, saattavat jäädä pois seurannasta.

5 vuorokauden jatkuvan infuusion tai akuuttien injektioiden (50 mg/m<sup>2</sup>–600 mg/m<sup>2</sup>) jälkeen valkosolulama on kaksivaiheista. Lähtötilanteen lukumäärästä, annostasosta tai annostuksen 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.

Sytarabiinihoidon yhteydessä on esiintynyt anafylaktisia reaktioita. Anafylaksian aiheuttamaa elvytystä vaativaa akuuttia sydämen ja keuhkojen toiminnan lamaantumista on raportoitu. Tätä ilmeni välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annon jälkeen.

Sytarabiinia saavilla potilailla tulee luuytimen, maksan ja munuaisten toiminta tarkistaa ajoittain.

Ihmisen maksa ilmeisesti detoksifoi suuren määrän annetusta sytarabiiniannoksesta. Keskushermostotoksisuuden todennäköisyys on suurempi erityisesti munuaisten tai maksan toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka saavat suuriannoksista sytarabiinia. Lääkettä täytyy käyttää varoen ja pienennettyä annosta potilailla, joiden maksan toiminta on heikko. Annoksen pienentäminen ei kuitenkaan vaikuta olevan välttämätöntä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Samanaikaista granulosityyttien siirtoa on vältettävä raportoidun vaikean hengitysvajauksen vuoksi.

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, sytarabiini saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa neoplastisten solujen nopean lyysin takia. Lääkärin täytyy tarkkailla potilaan veren virtsahappoarvoja ja olla valmiina ryhtymään tuki- ja farmakologisiin toimenpiteisiin, jotka saattavat olla välttämättömiä tämän ongelman hallitsemiseksi.

Kun annokset annetaan nopeasti laskimoon, potilailla ilmenee usein pahoinvointia ja he saattavat oksennella useita tunteja sen jälkeen. Tämä ongelma yleensä lievittyy, kun lääke annetaan infuusiona.

Sytarabiinin on todettu olleen eläinkokeissa mutageeninen ja karsinogeeninen. Samankaltaisten vaikutusten mahdollisuus on huomioitava, kun potilaalle suunnitellaan pitkäkestoista hoitoa.

Vatsan arkuutta (vatsakalvotulehdusta) ja guajakkiposiitivista koliittia, johon liittyy samanaikaista neutropeniaa ja trombosytopeniaa, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu tavanomaisilla sytarabiiniannoksilla yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Potilaat ovat reagoineet muuhun kuin ei-operatiiviseen lääketieteelliseen hoitoon.

Viivästynyttä, progressiivisesti lisääntyvää, kuolemaan johtavaa paralyysia on raportoitu akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla lapsilla intratekaalisesti ja laskimonsisäisesti yhdessä muiden lääkkeiden kanssa annosteltujen tavanomaisten sytarabiiniannosten jälkeen.

*Immunosuppressanttivaikutukset / lisääntynyt infektioherkkyys*

Elävien tai heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt solunsalpaajien, kuten sytarabiinin, vaikutuksesta, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Sytarabiinia saavien potilaiden rokottamista elävillä rokotteilla on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

#### *Suuriannoksinen hoito*

Keskushermostossa ilmenevien haittavaikutusten riski on suurempi, jos suuri annos annetaan samanaikaisesti toisen keskushermostolle toksisen hoidon, kuten sädehoidon kanssa tai jos potilas on saanut aiemmin keskushermostoon liittyvää intratekaalista solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.

Perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa on ilmaantunut konsolidaatiovaiheen jälkeen suuriannoksista sytarabiinia, daunorubisiinia ja asparaginaasia saaneilla aikuispotilailla, joilla on akuutti non-lymfosyyttinen leukemia.

Suuriannoksista sytarabiinia saavia potilaita on tarkkailtava neuropatian varalta, sillä annosaikataulujen muutokset voivat olla tarpeen irreversiibelien neurologisten haittavaikutusten välttämiseksi.

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta, aikuisen hengitysvajausoireyhtymää ja keuhkoedeemaa on esiintynyt käytettäessä suuriannoksista sytarabiinia.

Kun sytarabiinia on käytetty kokeellisena suuriannoksisena yhdistelmänä syklofosfamidin kanssa luuydinsiirron valmisteluun, on ilmoitettu kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä pikkulapsilla ei ole varmistettu.

#### **Natrium**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 5 ml:ssa eli se on käytännössä natriumvapaa.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Digoksiini

Palautuvaa vakaan tilan digoksiinipitoisuuden pienenemistä plasmassa ja glykosidin vähäisempää erittymistä munuaisten kautta havaittiin potilailla, jotka saivat beeta-asetyylidigoksiinia ja solunsalpaajahoitoa syklofosfamidilla, vinkristiinillä ja prednisonilla sytarabiinin tai prokarbatsiinin kanssa tai ilman niitä. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, ettei tunnetusti digoksiinin imeytymistä vähentävien yhdistelmäsolunsalpaajahoitojen samanaikainen anto vaikuta merkittävästi digoksiinin imeytymisen määrään suolistosta. Siksi plasman digoksiinipitoisuuden seuranta saattaa olla aiheellista potilailla, jotka saavat samankaltaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmävalmisteella. Digoksiinin käyttöä vaihtoehtoisena lääkkeenä tällaisille potilaille voidaan harkita.

##### Gentamysiini

Gentamysiinille ja sytarabiinille tehty in vitro -yhteisvaikutustutkimus osoitti, että sytarabiinilla on antagonistinen vaikutus *K. pneumoniae* -kantojen herkyyteen. Hoidettaessa sytarabiinia saavan potilaan *K. pneumoniae* -infektiota gentamysiinillä nopean hoitovasteen puuttuminen saattaa vaatia antibioottilääkityksen uudelleenarviointia.

##### 5-Fluorosytosiini

5-fluorosytosiinia ei pidä antaa sytarabiinin kanssa, sillä 5-fluorosytosiinin terapeuttisen tehon on osoitettu lakkaavan tällaisen hoidon aikana.

Sytarabiinin käyttö yksin tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa

Sytarabiini-injektion immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi sytarabiinin käyttöön yksin tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa annoksilla, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai humoraaliseen immunitettiin, saattaa liittyä virus-, bakteeri-, sieni-, lois- tai saprofyttiinfektioita missä tahansa elimistöosassa. Infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vaikeita ja joskus johtaa kuolemaan.

#### Sytotoksiset antibiootit

Toksisuus saattaa lisääntyä sytarabiinin ja idarubisiinin samanaikaisen käytön jälkeen.

#### Metotreksaatti

Enkefalopatiaan johtavasta metotreksaatin ja sytarabiinin välisestä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta on näyttöä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Koska sytarabiini voi olla mutageeninen, mikä saattaa vaurioittaa ihmisen siittiösolujen kromosomeja, sytarabiinihoitoa saavia miehiä ja heidän partneriaan on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

#### **Raskaus**

Sytarabiinin tiedetään olevan teratogeeninen joillakin eläinlajeilla. Sytarabiinia ei pidä käyttää naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ennen kuin hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitu tarkasti.

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 sytarabiinihoito saaneille potilaille on syntynyt terveitä lapsia, mutta tällaisessa tapauksessa vastasyntyneen seuranta on suositeltavaa.

#### **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö sytarabiini ihmisen rintamaitoon. 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. Tätä valmistetta ei saa tavallisesti antaa imettäville naisille.

#### **Hedelmällisyys**

Sytarabiinin reproduktiotoksisuutta arvioivia hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Sytarabiinihoitoa etenkin yhdistelmänä alkyloivien aineiden kanssa saaneilla potilailla saattaa esiintyä sukupuolirauhasten suppressiota, josta aiheutuu amenorreaa ja atsoospermiaa. Tällaiset vaikutukset näyttävät yleensä olevan yhteydessä annokseen ja hoidon pituuteen ja saattavat olla korjautumattomia (ks. kohta 4.8).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Sytarabiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kemoterapiaa saavien potilaiden kyky ajaa autoa tai käyttää koneita voi kuitenkin heikentyä. Heitä on

siksi varoitettava tästä mahdollisuudesta ja kehoitettava välttämään näitä toimintoja, jos lääke vaikuttaa näin heihin.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Sytarabiinihoidon 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).

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, ihottuma, ruokahaluttomuus, suun ja peräaukon tulehdus tai haavauma ja maksan vajaatoiminta.

Veri ja imukudos: Sytarabiini on luuydinsuppressantti, joten odotettavissa olevia haittavaikutuksia ovat anemia, leukopenia, trombositopenia, megaloblastoosi ja retikulosyyttien määrän pieneneminen. Näiden haittojen vaikeusaste riippuu annoksesta ja antoaikataulusta. Solumuutoksia on odotettavissa luuytimen rakenteessa ja perifeerisen veren sivelyvalmisteessa.

<b>Infektiot:</b>	<u>Melko harvinainen:</u> Sepsis (immunosuppressio), selluliitti injektiokohdassa  <u>Tuntematon:</u> Keuhkokuume, maksa-absessi.
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<u>Tuntematon:</u> Anafylaktinen reaktio, allerginen edeema
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit):</b>	<u>Melko harvinainen</u> Pigmenttiläiskät (lentigo)
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Yleinen</u> Trombositopenia, anemia, megaloblastoosi, leukopenia <u>Tuntematon:</u> Neutropenia, kuumeinen neutropenia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	<u>Yleinen</u> Ruokahaluttomuus, hyperurikemia
<b>Hermosto</b>	<u>Yleinen</u> Suurten annosten yhteydessä aivojen tai pikkuaivojen vaikutukset, joihin liittyy tajunnantason alenemista, dysartria, nystagmus  <u>Melko harvinainen</u> Päänsärky, perifeerinen neuropatia ja intratekaalisen annon aiheuttama paraplegia  <u>Tuntematon:</u> Heitehuimaus, neuriitti, neurotoksisuus
<b>Silmät</b>	<u>Yleinen</u> Korjautuva hemorraginen konjunktiviitti (valoyliherkkyys, kirvely, näköhäiriöt, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen), keratiitti, konjunktiviitti (samalla voi esiintyä ihottumaa)
<b>Sydän</b>	<u>Melko harvinainen</u>

	<p>Perikardiitti</p> <p><i>Hyvin harvinainen:</i> <u>Rytmihäiriöt</u></p> <p><i>Tuntematon</i> Sydämen rytmihäiriöt</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><i>Tuntematon</i> Tromboflebiitti</p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><i>Melko harvinainen</i> Dyspnea, kurkkukipu</p>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<p><i>Yleinen</i> Dysfagia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun/peräaukon tulehdus tai haavaumat, vatsakipu</p> <p><i>Melko harvinainen</i> Ruokatorvitulehdus, ruokatorven haavaumat, suoliston ilmakuplatauti, nekrotisoiva koliitti, vatsakalvotulehdus</p> <p><i>Tuntematon</i> Pankreatiitti, ruoansulatuskanavan nekroosi</p>
<b>Maksa ja sappi</b>	<p><i>Yleinen:</i> Korjautuvat maksavaikutukset ja niihin liittyvät kohonneet entsyymipitoisuudet</p> <p><i>Tuntematon</i> Maksan vajaatoiminta, keltatauti</p>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<p><i>Yleinen:</i> Palautuvat ihon haittavaikutukset kuten eryteema, rakkulainen ihottuma, nokkosihottuma, vaskuliitti, alopesia (suuriannoksinen hoito)</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Ihohaavaumat, kutina</p> <p><i>Hyvin harvinainen:</i> Neutrofiilinen ekkrininen hidradeniitti</p> <p><i>Tuntematon:</i> Pisamat, ihottuma, palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä.</p>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<p><i>Melko harvinainen:</i> Lihaskipu, nivelkipu.</p>
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	<p><i>Yleinen:</i> Munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi</p>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<p><i>Yleinen:</i> Kuume, tromboflebiitti injektiokohdassa</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Rintakipu ja pistoskohdan reaktio (kipu ja tulehdus ihonalaisessa pistoskohdassa)</p>



<b>Tutkimukset</b>	<u>Tuntematon:</u> Pienentynyt retikulosyyttien määrä, solumuutokset luuytimen morfologiassa ja perifeerisen veren sivelynäytteissä
--------------------	--

***Sytarabiini (Ara-C) -oireyhtymä (immunoallerginen vaikutus):***

Kuumetta, lihaskipua, luukipua, ajoittaista rintakipua, eksanteemaa, konjunktiviittia ja pahoinvointia voi ilmetä 6–12 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen. Niiden ehkäisyyn ja hoitoon voidaan harkita kortikosteroideja. Jos ne tehoavat, sytarabiinihoitoa voidaan jatkaa.

**Intratekaalisen käytön jälkeen**

***Hermosto***

Keskushermostoon kohdistuvan toksisuuden riski suurenee, jos sytarabiinihoitoa annetaan suurina annoksina laskimoon tai intratekaalisesti yhdessä toisen keskushermostotoksisen hoidon, kuten sädehoidon, metotreksaatin suuriannoksisen tai intratekaalisen annon, kanssa tai kun sitä annetaan intratekaalisesti lyhyin välein tai annoksina, jotka ovat yli 30 mg/m<sup>2</sup>.

Intratekaalisen annon jälkeen on raportoitu nekrotisoivaa leukoenkefalopatiaa, luuydinlammaa ja myelopatiaa, joka on johtanut alaraaja- tai nelirajahalvaukseen, täyshalvaukseen ja muihin yksittäisiin neurotoksiin vaikutuksiin.

***Silmät***

Sokeus.

***Ruuan sulatuselimistö***

Pahoinvointi, oksentelu

***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Pääsärky, kuume ja/tai muut araknoidiitin oireet.

***Tavanomaisten annosten käytön yhteydessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi suuriannoksisen sytarabiinihoidon haittavaikutuksia ovat:***

Vaikeaa ja toisinaan kuolemaan johtavaa keskushermosto-, ruoansulatuselimistö- ja keuhkotoksisuutta (erilaista kuin tavanomaisilla sytarabiinihoitoilla) on raportoitu kokeellisten sytarabiini annostusten jälkeen. Näitä reaktioita ovat palautuva sarveiskalvon toksisuus; aivojen ja pikkuaivojen toimintahäiriöt, ja yleensä palautuvat; somnolenssi; kouristus; vakava ruoansulatuskanavan haavauma, mukaan lukien pneumatoxis cysteroides intestinalis, joka johtaa peritoniittiin; verenmyrkytys ja maksakasvain; sekä keuhkopöhö.

***Infektiot:***

Sepsis, maksa-absessi

***Veri ja imukudos:***

Ilmenee syvä pansytopeniana, joka saattaa kestää 15–25 päivää ja johon saattaa liittyä tavanomaisten annosten yhteydessä havaittua vaikeampi luuydinaplasia.

***Hermosto:***

Suuriannoksisen sytarabiinihoidon jälkeen 8–37 %:lla hoidetuista potilaista ilmenee aivojen tai pikkuaivojen oireita, kuten persoonallisuuden muutoksia, vireystason muutoksia, dysartriaa, ataksiaa, vapinaa, nystagmusta, päänsärkyä, sekavuutta, uneliaisuutta, heitehuimausta, koomaa, kouristuksia, perifeeristä motorista ja sensorista neuropatiaa. Oireita saattaa ilmetä enemmän iäkkäillä potilailla (> 55-vuotiailla). Muita altistavia tekijöitä ovat maksan ja munuaisten vajaatoiminta, aiempi keskushermostoon kohdistunut hoito (esim. sädehoito) ja alkoholin runsas käyttö. Keskushermoston häiriöt ovat useimmiten palautuvia.

Keskushermostoon kohdistuvan toksisuuden riski suurenee, jos suuriannoksiseen laskimonsisäiseen

sytarabiinihoitoon yhdistetään toinen keskushermostoon toksisesti vaikuttava hoito kuten sädehoito tai suuriannoksinen hoito.

### ***Sarveiskalvoon ja sidekalvoon kohdistuva toksisuus:***

Palautuvaa sarveiskalvon leesiota ja hemorragista konjunktiviittia on esiintynyt. Näitä ilmiöitä voidaan estää tai lieventää kortikosteroidisilmätipoilla.

### ***Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:***

Kliinisiä oireina saattaa ilmaantua keuhkoedeemaa / aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää, etenkin suuriannoksinen hoidon yhteydessä. Tämä reaktio aiheutuu todennäköisesti alveolaaristen kapillaarien vauriosta. Esiintymistiheyttä on vaikea arvioida (eri julkaisuissa mainittu 10–26 %), koska potilailla on ollut relapsi, jolloin myös muut tekijät saattavat edistää reaktiota.

Diffuusua interstitiaalipneumoniittia, jolla ei ollut selvää aiheuttajaa ja joka on voinut liittyä sytarabiiniin, on raportoitu potilailta, joita hoidettiin kokeellisilla väliannoksilla (1 g/m<sup>2</sup>) sytarabiinia joko yksinään tai muiden kemoterapia-aineiden (meta-AMSA, daunorubisiini, VP-16) kanssa.

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

### ***Ruuansulatuselimistö***

Maha-suolikanavan kuolio, nekrotisoiva koliitti, maha-suolikanavan haavauma (mukaan lukien peritoniittiin johtava suoliston ilmakuplatauti).

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

### ***Maksa ja sappi***

Maksavaurio ja lisääntynyt hyperbilirubinemia, hepatomegaliaa, Budd-Chiarin oireyhtymää (maksalaskimotromboosi) ja pankreatiittia on havaittu suuriannoksinen hoidon jälkeen.

### ***Iho ja ihonalainen kudος***

Hilseilyä aiheuttava ihottuma, alopesia.

### ***Muut***

Sytarabiinihoidon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtavaa kardiomyopatiaa ja rabdomyolyyysiä. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, joka aiheutti sydänpysähdyksen jolloin elvyttäminen oli välttämätöntä. Tämä tapahtui välittömästi sytarabiinin laskimonsisäisen annon jälkeen.

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

Amenorrea ja atsoospermia (ks. kohta 4.6).

Sytarabiiniin saattaa liittyä sen immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi elimistössä missä tahansa sijaitsevia virus-, bakteeri-, sieni-, lois- tai saprofyytti-infektioita, kun sytarabiinia käytetään yksinään tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa annoksina, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen- ja humoraaliseen immunitettiin. Nämä infektiot saattavat olla lieviä, mutta voivat olla myös vaikea-asteisia ja saattavat toisinaan johtaa kuolemaan.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostukseen ei ole antidootia. Hoidon keskeyttäminen, minkä jälkeen hoidetaan luvunloma, missä voi olla tarpeen kokoverisiirto tai trombosyyttisiirto ja antibioottihoito.

Kun laskimoon on infusoitu kaksitoista 4,5 g/m<sup>2</sup> -annosta tunnin kestävinä infuusioina 12 tunnin välein, on ilmennyt korjautumatonta ja kuolemaan johtavaa keskushermostotoksisuutta.

Intratekaalinen yliannostus: neste on välittömästi korvattava isotonisella suolaliuoksella.

Sytarabiini voidaan poistaa hemodialyysillä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, antimetaboliitit, pyrimidiinin analogit, ATC-koodi: L01B C01

##### Vaikutusmekanismi

Sytarabiini, pyrimidiininukleosidianalogi, on antineoplastinen aine, joka estää deoksiribonukleinihapon (DNA:n) synteesiä erityisesti solusyklin S-vaiheessa. Sillä on myös antiviraalisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia. Yksityiskohtaiset sytotoksisuuden mekanismeista selvittäneet *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että sytarabiiniin ensisijainen vaikutus on deoksytydiinisynteesin esto aktiivisen trifosfaattimetaboliitin arabinofuranosyyliinifosfaatin (ARA-CTP) kautta, mutta sytidyylikinaasien estolla ja yhdisteen liittämällä nukleinihappoihin saattaa myös olla merkitystä sen sytostaattisessa ja sytosidisisessa vaikutuksessa.

Suuriannoksinen sytarabiinihoito voi tehosta tavanomaisiin annoksiin vasten menettäneiden leukemiasolujen resistenssiin. Tähän resistenssiin vaikuttaa liittyvän useita mekanismeja:

Substraatin määrän lisääntyminen

ARA-CTP-määrän lisääntyminen solun sisällä, koska ARA-CTP:n solun sisään kertymisen ja S-vaiheessa olevien solujen prosentuaaliseen osuuden välillä vallitsee positiivinen korrelaatio.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

*Laskimonsisäinen anto*

##### Biotransformaatio

Sytarabiini deaminoituu maksassa ja munuaisissa arabinofuranosyyliurasiiliksi. Sytarabiini näyttää metaboloituvan nopeasti, pääasiassa maksassa ja mahdollisesti myös munuaisissa.

##### Eliminaatio

Ihmisen laskimoon tapahtuneen annon jälkeen vain 5,8 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan 12–24 tunnin kuluessa, 90 % annoksesta erittyy inaktiivisena deaminoituneena muotona, arabinofuranosyyliurasilina (ARA-U). Laskimoon kerta-annoksina annettujen suurten annosten jälkeen pitoisuus veressä pienenee useimmilla potilailla 15 minuutissa alle mitattavissa olevan pitoisuuden. Joidenkin potilaiden verenkierrossa ei voitu todeta lääkettä enää 5 minuutin kuluttua injektion jälkeen. Lääkkeen puoliintumisaika on 10 minuuttia.

Suurten sytarabiiniannosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa on 200 kertaa suurempi kuin tavanomaisten annosten yhteydessä. Inaktiivisen metaboliitin, ARA-U:n, huippupitoisuus havaitaan suuriannoksisen hoidon yhteydessä jo 15 minuutin kuluttua. Munuaispuhdistuma on suuriannoksissa sytarabiinihoidossa hitaampi kuin tavallisilla sytarabiiniannoksilla. Aivo-selkäydinnesteessä todetaan laskimoinfuusiona annettujen suurten sytarabiiniannosten 1–3 g/m<sup>2</sup> jälkeen noin 100–300 nanogramman/ml pitoisuuksia.

#### *Ihon alle anto*

##### Imeytyminen

Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 20–60 minuutin kuluttua ihon alle antamisen jälkeen. Ne ovat verrannollisilla annoksilla huomattavasti pienempiä kuin laskimoon annolla saavutettavat huippupitoisuudet plasmassa.

#### *Intratekaalinen anto*

##### Imeytyminen

Sytarabiini tulee antaa intratekaalisesti profylaksiana ja hoidettaessa keskushermoston leukemiaa, sillä laskimoon annettu sytarabiini läpäisee veri-aivoesteen vain vähäisessä määrin. Sytarabiinin intratekaalinen anto johtaa hyvin pieniin pitoisuuksiin plasmassa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sytarabiini on alkiotoksinen ja teratogeeninen, kun sitä on annettu kliinisesti relevantteina annoksina tiineille jyrjsijöille organogeneesin aikana. Sytarabiinin on raportoitu aiheuttavan kehitystoksisuutta, kuten kehittyvien aivojen vaurioita, kun sitä annetaan peri- ja postnataalivaiheen aikana. Muodollisista hedelmällisyystutkimuksista ei ole raportoitu, mutta siittöön pään epämuodostumia havaittiin hiirille annetun sytarabiinihoidon jälkeen.

Sytarabiini on mutageeninen ja klastogeeninen ja aiheutti pahanlaatuisia muutoksia jyrjsijöiden soluissa in vitro.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Sytarabiiniliuosten on raportoitu olevan yhteensopimattomia monien lääkkeiden kanssa, joita ovat esim. karbenisilliinatrium, kefalotiinatrium, fluorourasiili, gentamisiinisulfaatti, hepariinatrium, hydrokortisoninatriumsukkinaatti, tavallinen insuliini, metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti, nafsilliinatrium, oksasilliinatrium, G-penisilliinatrium (bentsyylipenisilliini), metotreksaatti, prednisolonisukkinaatti.

Yhteensopimattomuus riippuu kuitenkin monista tekijöistä (esim. lääkeainepitoisuudesta, käytetyistä laimentimista, muodostuvan liuksen pH:sta, lämpötilasta). Erityiset tiedot yhteensopivuudesta on tarkistettava spesifisistä lähteistä.

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

### **6.3 Kesto aika**

Ennen käyttöä: 3 vuotta.

Käytön aikana: Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu pitoisuuksissa 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml ja 4,0 mg/ml. Valmiste on stabiili 8 päivän ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitäisi käyttää heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

2 ml: Kirkas, lasinen injektio-pullo, jossa on butyylikumitulppa ja sininen alumiinisinetti.

5 ml: Kirkas, lasinen injektio-pullo, jossa on butyylikumitulppa ja punainen alumiinisinetti.

Lasinen injektio-pullo on kääritytty ei-PVC -pohjaiseen muovikalvoon.

Pakkauskoot:

2 ml: 1 injektio-pullo, 5 injektio-pulloa ja 25 injektio-pulloa

5 ml: 1 injektio-pullo, 5 injektio-pulloa ja 25 injektio-pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä.

Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos, on tarkoitettu annettavaksi laskimoon, lihakseen, ihon alle tai selkäydinnesteeseen

Laimennetun liuksen on oltava kirkasta, väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa. Parenteraaliset lääkkeet on tarkistettava aina ennen antoa silmämääräisesti, kun liuos ja pakkaus sen mahdollistavat, ettei niissä ole hiukkasia eikä värinmuutoksia havaittavissa.

Jos liuksen väri näyttää muuttuneen tai hiukkasia on havaittavissa, liuos on hävitettävä. Cytarabine Accord Healthcare 20 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos voidaan laimentaa steriiliin injektio-nesteisiin käytettävään veteen, glukoosia sisältävään (5 %) injektio-nesteeseen tai natriumkloridia (0,9 %) sisältävään injektio-nesteeseen.

Jos sytarabiinivalmistetta on joutunut iholle, altistunut alue on huuhdeltava suurella määrällä vettä ja sen jälkeen pestävä perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos ainetta on joutunut silmiin, silmät on huuhdeltava perusteellisesti suurella määrällä vettä ja otettava heti yhteys silmälääkäriin.

Raskaana olevat henkilöt (henkilökunta) eivät saa työskennellä tämän lääkkeen kanssa.

### **Sytotoksisten aineiden käsittelyohjeet**

#### **Antotapa:**

Valmisteen saa antaa syövän hoitoon tarkoitettujen solunsalpaajien käyttöön perehtynyt lääkäri tai se on annettava tällaisen lääkärin suorassa valvonnassa.

#### **Käyttökuntoon saattaminen (ohjeet):**

1. Solunsalpaajalääkevalmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain ammattihenkilöstö, joka on saanut koulutuksen valmisteen turvalliseen käyttöön.
2. Valmisteen saa laimentaa ja siirtää ruiskuun ainoastaan tähän tarkoitettuun alueella.
3. Henkilöstön on käytettävä asianmukaista suojavaatetusta, suojakäsineitä ja suojalaseja.
4. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä solunsalpaajia.

#### **Kontaminaatio:**

- (a) Jos valmistetta pääsee kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, alue on huuhdeltava runsaalla vesi- tai natriumkloridiliuosmäärällä. Ihon ohimenevän pistelyn hoitoon voidaan käyttää mietoa voidetta. Jos valmiste pääsee kosketuksiin silmien kanssa, on käännyttävä lääkärin puoleen.
- (b) Roiskeita siivottaessa on käytettävä suojakäsineitä, ja roiskunut aine pyyhitään valmistusalueella säilytettävällä tähän tarkoitukseen varatulla sienellä. Alue huuhdellaan vedellä kahteen kertaan. Liuos ja sienet laitetaan muovipussiin, joka suljetaan.

#### **Hävittäminen**

Sijaita hävittämistä varten erittäin vaarallisten (sytotoksisten) aineiden jättesäkkiin ja polta 1 100 °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-prosenttisellä natriumhypokloriitilla. Roiskealue tulee puhdistaa runsaalla määrällä vettä. Laita kontaminoitunut materiaali vuotamattomaan sytotoksisille aineille tarkoitettuun jättesäkkiin ja polta 1 100 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34948

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.07.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.04.2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.04.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cytarabine Accord 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 20 mg cytarabin.

Varje injektionsflaska med 2 ml lösning innehåller 40 mg cytarabin.

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 100 mg cytarabin.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

pH: 7,0 till 9,5

Osmolaritet: Cirka 300 mOsmol/kg

### 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 inklusive profylax och behandling av CNS-engagemang (meningeal leukemi).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Cytarabine Accord är avsett för intravenös, intramuskulär, subkutan och intratekal användning.

Subkutan injektion tolereras generellt väl och kan rekommenderas för underhållsbehandling.

Cytarabine Accord kan spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor, glukos för intravenös infusion eller natriumklorid för intravenös infusion.

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

Dosrekommendationer kan ges efter kroppsvikt (mg/kg) eller efter kroppsytan (mg/m<sup>2</sup>).

Dosrekommendationen kan omvandlas från att baseras på kroppsvikt till att baseras på kroppsytan med hjälp av nomogram.

#### **Remissionsinduktion:**

**Kontinuerlig behandling:** Den vanliga dosen vid leukemi är 2 mg/kg/dag som en snabb intravenös injektion dagligen under tio dagar. Om varken terapeutiskt svar eller toxicitet har observerats efter



10 dagar kan dosen ökas till 4 mg/kg/dag tills ett terapeutiskt svar eller toxicitet ses. Nästan alla patienter kan fortsätta tills toxicitet uppträder med dessa doser.

Alternativt kan 0,5 till 1 mg/kg/dag infunderas dagligen under 1-24 timmar i 10 dagar, och då med en hastighet på 2 mg/kg/dag tills toxicitet observeras. Fortsätt tills toxicitet uppträder eller remission uppnås. Resultat från infusioner på en timme har varit tillfredsställande hos de flesta patienter.

**Intermittent behandling:** Cytarabin kan ges som intermittenta intravenösa doser på 3-5 mg/kg dagligen 5 dagar i rad. Denna behandlingskur kan upprepas efter en viloperiod på 2 till 9 dagar och upprepas tills terapeutiskt svar eller toxicitet uppträder.

Tecken på benmärgsförbättring har rapporterats 7-64 dagar (genomsnitt 28 dagar) efter att behandlingen påbörjats.

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.

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

**Underhållsbehandling:** Doser på 1 mg/kg kan ges intravenöst eller subkutant, en eller två gånger per vecka, för att bibehålla remission.

Cytarabin har också administrerats i doser om 100-200 mg/m<sup>2</sup> som kontinuerlig infusion under 5 dagar med en månads mellanrum, som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika.

### **Intratekalt**

Doser mellan 5 och 30 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta har administrerats.

Vid behandling av meningeal leukemi ges vanligtvis en dos på 30 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta en gång var 4:e dag tills fynden i cerebrospinalvätska är normala, följt av en ytterligare dos. Injektions ska ges långsamt. Se avsnitt 4.8.

### **Högdos:**

Cytarabin kan, under strikt medicinsk bevakning, ges som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika, **2-3 g/m<sup>2</sup>**, som intravenös infusion under 1-3 timmar var 12:e timme i 2-6 dagar (totalt 12 doser per cykel). Den totala dosen ska inte överskrida **36 g/m<sup>2</sup>**. Behandlingscyklernas frekvens beror på behandlingssvaret och på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet. Se även försiktighet (avsnitt 4.4) för när behandlingen måste avbrytas.

### **Pediatrika patienter:**

Barn tycks tolerera högre doser än vuxna och, om dosintervall anges, ska barn få den högre dosen och vuxna den lägre.

### **Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion**

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

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

### **Äldre patienter:**

Högdosbehandling av patienter > 60 år bör endast ges efter noggrann risk-nytta-värdering. Det finns ingen information som tyder på att en dosförändring är motiverad till äldre. Eftersom äldre patienter inte tolererar läkemedelstoxicitet lika bra som yngre patienter ska särskilt läkemedelsinducerad

leukopeni, trombocytopeni och anemi beaktas, och lämplig stödjande behandling sätts in om det är indicerat.

#### **Administreringsätt:**

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot cytarabin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anemi, leukopeni och trombocytopeni med icke-malign etiologi (t.ex. benmärgsaplasi), om inte fördelarna överväger riskerna.

Degenerativa och toxiska encefalopater, särskilt efter användning av metotrexat eller behandling med joniserande strålning.

Under graviditet ska cytarabin bara administreras på strikt indikation, där fördelarna av läkemedlet för modern ska vägas mot de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Bara läkare med erfarenhet av kemoterapi vid cancer ska använda cytarabin.

Cytarabin måste användas med yttersta försiktighet till patienter som nyligen fått strålbehandling eller andra cytotoxiska medel.

Cytarabin får endast användas med försiktighet under överinseende av en specialiserad onkologimottagning som har utrustning för att regelbundet övervaka de kliniska biokemiska och hematologiska effekterna under och efter administrering.

Cytarabin är en potent benmärgshämmare; svårighetsgraden beror på läkemedelsdosen och administreringsschemat. 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. Det måste finnas utrustning för hantering av komplikationer, eventuellt livshotande benmärgssuppression (infektion till följd av granulocytopeni och andra försämrade kroppsförsvar, och blödning sekundärt till trombocytopeni).

Patienter som får cytarabin måste monitoreras noggrant. Täta kontroller av antalet trombocyter och leukocyter är obligatoriskt. Gör ett uppehåll eller ändra behandlingen när läkemedelsinducerad benmärgssuppression har resulterat i ett trombocytantal under 50 000 eller polymorfonukleära leukocyter under 1 000 mm<sup>3</sup>. Antalet blodkroppar i perifert blod kan fortsätta att minska efter det att behandlingen avbrutits och når lägsta värden efter läkemedelsfria intervall på 12 till 24 dagar. Om så är indicerat kan behandlingen återupptas vid definitiva tecken på benmärgsåterhämtning (vid efterföljande benmärgskontroller). Patienter vars behandling avbrutits tills "normala" perifera blodvärden uppnåtts kan slippa kontroll.

Efter 5 dagars kontinuerliga infusioner eller akuta injektioner av 50 mg/m<sup>2</sup> till 600 mg/m<sup>2</sup>, följer hämning av vita blodkroppar ett bifasiskt förlopp. Oavsett initialt antal, dosnivå eller schema, finns en initial minskning som börjar de första 24 timmarna med nadir dag 7-9. Detta följs av en kortvarig ökning som når maxvärde runt dag 12. En andra och större minskning når nadir vid dag 15-24. Därefter följer en snabb ökning till över baseline under de följande 10 dagarna. Trombocythämning är märkbar efter 5 dagar och maximal hämning uppstår mellan dag 12 och 15. Därefter följer en snabb ökning till över baseline under de följande 10 dagarna.

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.

Benmärg samt lever- och njurfunktion ska kontrolleras med jämna mellanrum på patienter som behandlas med cytarabin.

Det har konstaterats att den mänskliga levern avgiftar en betydande del av administrerat cytarabin. Framför allt är det mer sannolikt att patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion drabbas av CNS-toxicitet efter behandling med höga doser cytarabin. Använd läkemedlet med försiktighet och med reducerad dos till patienter med nedsatt leverfunktion. Dosminskning verkar dock inte vara nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig granulocyttransfusion bör undvikas eftersom svår andningsinsufficiens har rapporterats.

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan cytarabin inducera 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.

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

Cytarabin har visat sig vara mutagen och karcinogen hos djur. Risken för ovan angivna biverkningar bör hållas i minnet då en långsiktig behandling av patienten planeras.

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 paralytisk som leder till döden har rapporterats hos barn med akut myeloid leukemi efter intratekal och intravenös behandling med cytarabin vid konventionella doser i kombination med andra läkemedel.

#### *Immunsuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet*

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.

#### *Högdosbehandling:*

Risken för CNS-biverkningar ökar om högdos cytarabin ges i kombination med annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller hos patienter som tidigare fått CNS-behandling som intratekal kemoterapi.

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.

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

### Pediatrisk population

Säkerheten för spädbarn har inte fastställts.

### **Natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### 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. Begränsade data tyder på att omfattningen av absorption av digoxin i magtarmkanalen inte i någon större omfattning påverkas av samtidig administrering av kombinationskemoterapier som är kända för att minska absorption av digoxin. Därför kan övervakning av plasmadigoxinnivåer behövas hos patienter som får liknande kombinationskemoterapi. Digoxin kan vara ett alternativ till dessa patienter.

### Gentamicin

En *in vitro*-interaktionsstudie indikerar att cytarabin kan motverka gentamicinaktiviteten mot *Klebsiella pneumoniae*. Om patienter som får cytarabin och behandlas gentamicin för en *K pneumoniae*-infektion inte visar ett snabbt terapeutisk svar, kan den antibakteriella terapin behöva omprövas.

### 5-fluorocytosin

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

### Användning av cytarabin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel

På grund av cytarabins immunsuppressiva effekt 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 ha dödlig utgång.

Cytotoxiska antibiotika:

Ökad toxicitet kan förekomma efter samtidig användning av cytarabin och idarubicin.

Metotrexat:

Det finns evidens för farmakodynamisk interaktion mellan metotrexat och cytarabin, med encefalopati som resultat.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandling och i minst 6 månader efter behandling. Med tanke på att cytarabin har en mutagen potential som kan inducera kromosomskador i humana spermier ska män som genomgår cytarabinbehandling och deras partner rådas att använda ett effektivt preventivmedel under och i minst 3 månader efter behandling.

### **Graviditet**

Cytarabin har visat sig 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.

På grund av risken för missbildningar vid cytotoxisk behandling, särskilt under den första trimestern, ska en patient som är eller kan blir gravid under behandling med cytarabin informeras om den eventuella risken för fostret och lämpligheten om fortsatt graviditet. Det finns en tydlig, men betydligt mindre risk om behandlingen sätts in under den andra eller tredje trimestern. Även om friska spädbarn har fötts till patienter behandlade under graviditetens alla tre trimestrar, bör dessa spädbarn följas upp.

### Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar av cytarabin hos ammande barn, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller fortsätta läkemedelsbehandlingen genom att beakta vikten av läkemedlet för modern.

Läkemedlet ska normalt inte administreras 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 behandlingstid och kan vara irreversibla (se avsnitt 4.8).

## 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 ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningarna inkluderar illamående, kräkningar, diarré, feber, utslag, anorexi, oral och anal inflammation eller sår och nedsatt leverfunktion.

Blodet och lymfsystemet: Eftersom cytarabin är en benmärgshämmare kan anemi, leukopeni, trombocytopeni, megaloblastos och minskat antal retikulocyter förväntas som en följd av administreringen. Svårighetsgraden av dessa reaktioner beror på dos och behandlingsschema. Cellulära förändringar i morfologi i benmärg och perifera utstryk kan förväntas.

<b>Infektioner och infestationer</b>	<u>Mindre vanliga:</u> Sepsis (immunsuppression), cellulit vid injektionsstället  <u>Ingen känd frekvens:</u> Pneumoni, leverabscess
<b>Immunsystemet</b>	<u>Ingen känd frekvens:</u> Anafylaxi, allergiskt ödem
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	<u>Mindre vanliga:</u> Lentigo
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<u>Vanliga:</u>

	<p>Trombocytopeni, anemi, megaloblastos, leukopeni</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Neutropeni, febril neutropeni</p>
<b>Metabolism och nutrition:</b>	<p><u>Vanliga:</u> Anorexi, hyperurikemi</p>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<p><u>Vanliga:</u> Vid höga doser cerebellär eller cerebral påverkan med sänkt medvetandegrad, dysartri, nystagmus.</p> <p><u>Mindre vanliga:</u> Huvudvärk, perifer neuropati och paraplegi vid intratekal administrering</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Yrsel, neurit, neural toxicitet</p>
<b>Ögon</b>	<p><u>Vanliga:</u> Reversibel hemorragisk konjunktivit (fotofobi, brännande känsla, synstörningar, ökat tårflöde), keratit, konjunktivit (kan uppträda med utslag)</p>
<b>Hjärtat</b>	<p><u>Mindre vanliga:</u> Perikardit</p> <p><u>Mycket sällsynta:</u> Arytmi</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Sinusbradykardi</p>
<b>Blodkärl</b>	<p><u>Ingen känd frekvens:</u> Tromboflebit</p>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<p><u>Mindre vanliga:</u> Dyspné, halsont</p>
<b>Magtarmkanalen</b>	<p><u>Vanliga:</u> Dysfagi, illamående, kräkningar, diarré, oral och anal inflammation, buksmärta</p> <p><u>Mindre vanliga:</u> Esofagit, sår i matstrupen, pneumatosis cystoides intestinalis, nekrotiserande kolit, peritonit</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Pankreatit, gastrointestinal nekros</p>
<b>Lever och gallvägar</b>	<p><u>Vanliga:</u> Reversibla effekter på levern med ökade enzymnivåer</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Nedsatt leverfunktion, gulsot</p>

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<p><u>Vanliga:</u> Reversibla biverkningar på huden, såsom erytem, bullös dermatit, urtikaria, vaskulit, alopeci (högdosbehandling)</p> <p><u>Mindre vanliga:</u> Sår, klåda</p> <p><u>Mycket sällsynta:</u> Neutrofil svettkörtelinflammation</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Fräknar, utslag, palmar-plantar erythrodysesthesia</p>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<p><u>Mindre vanliga:</u> Myalgi, artralgi</p>
<b>Njurar och urinvägar</b>	<p><u>Vanliga:</u> Nedsatt njurfunktion, urinretention</p>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<p><u>Vanliga:</u> Feber, tromboflebit vid injektionsstället</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Bröstmärta och reaktion vid injektionsstället (smärta och inflammation vid subkutana injektionsställen)</p>
<b>Undersökningar</b>	<p><u>Ingen känd frekvens:</u> Minskat antal retikulocyter, cellulära förändringar i morfologin i benmärg och perifera utstryk</p>

#### **Cytarabin (Ara-C) syndrom (immunoallergisk effekt):**

Feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, exantem, konjunktivit och illamående kan uppkomma 6-12 timmar efter behandlingens start. Kortikosteroider kan användas som profylax och behandling. Om de är effektiva kan behandlingen med cytarabin fortsätta.

#### **Efter intratekal användning**

##### **Centrala och perifera nervsystemet**

Risken för CNS-toxicitet ökar om cytarabinbehandlingen, given som högdos intravenöst, kombineras med en annan CNS-toxisk behandling såsom strålbehandling eller högdos eller metotrexat intratekalt eller vid administrering intratekalt med korta mellanrum eller vid doser över 30 mg/m<sup>2</sup>. Efter intratekal behandling har nekrotiserande leukoencefalopati, benmärgsdepression, myelopati som leder till para- eller tetraplagi, paralyt eller andra isolerade neutrotoxiciteter rapporterats.

##### **Ögon**

Blindhet.

##### **Magtarmkanalen**

Illamående, kräkningar.

##### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Huvudvärk, feber och/eller andra symtom på araknoidit.

#### **Biverkningar till följd av högdos cytarabinbehandling, förutom de som ses med konventionella doser omfattar:**

Allvarlig och ibland dödlig CNS-, gastrointestinal och pulmonell toxicitet (som skiljer sig från den som ses med konventionell behandlingsregimer med cytarabin) har rapporterats efter experimentella doseringsscheman för cytarabin. Dessa reaktioner inkluderar reversibel hornhinnetoxicitet; cerebral och cerebellär dysfunktion, vanligtvis reversibel; somnolens; krampanfall; allvarliga gastrointestinala sår, inklusive pneumatos cysteroides intestinalis, som leder till peritonit, sepsis och leverabscess; och lungödem.

***Infektioner och infestationer:***

Sepsis, leverabscess.

***Blodet och lymfsystemet:***

Yttras som allvarlig pancytopeni som kan pågå 15-25 dygn i kombination med svårare benmärgsaplasi än den som ses med konventionella doser.

***Centrala och perifera nervsystemet:***

Efter behandling med höga doser av cytarabin uppträder symtom på cerebral eller cerebellär påverkan som personlighetsförändringar, påverkad vakenhet, dysartri, ataxi, tremor, nystagmus, huvudvärk, förvirring, dåsighet, yrsel, koma, kramper, perifera motoriska och sensoriska neuropatier hos 8-37 % av de behandlade patienterna. 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.

***Korneal och konjunktival toxicitet:***

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

***Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:***

Kliniska tecken på lungödem/ARDS kan utvecklas, särskilt i högdosbehandling. 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.

En diffus interstitiell pneumonit utan tydlig orsak som kan ha samband med cytarabin har rapporterats hos patienter med experimentella intermediära doser av (1 g/m<sup>2</sup>) med och utan andra kemoterapeutiska medel (meta-AMSA, daunorubicin, VP-16).

Ett syndrom med plötslig andnöd, snabbt progressiverande till lungödem och en radiografiskt bekräftad kardiomegali har rapporterats efter experimentell högdosterapi med cytarabin vid behandling av återfall av leukemi; med dödlig utgång, har rapporterats.

***Magtarmkanalen:***

Gastrointestinal nekros, nekrotiserande kolit, gastrointestinala sår (inklusive pneumatosis cystoides intestinalis som leder till peritonit).

Framför allt 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.

***Lever och gallvägar:***

Leverkada med ökad hyperbilirubinemi, hepatomegali, Budd-Chiaries-syndrom (hepatisk ventrombos) och pankreatit har observerats efter högdosterapi.

***Hud och subkutan vävnad:***

Hudutslag som leder till hudfjällning, alopeci.



### **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 gastrointestina biverkningarna minskar om cytarabin ges som infusion. Lokala glukokortikoider rekommenderas som profylax för hemorragisk konjunktivit.

Amenorré och azoospermi (se avsnitt 4.6).

Virala, bakteriella-, svamp-, parasit- eller saprofytiska infektioner någonstans i kroppen kan förknippas 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 ha dödlig utgång.

### 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 via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen specifik antidot för cytarabin. Avbryt behandlingen, följt av hantering av påföljande benmärgssuppression med blod- eller trombocytttransfusion och antibiotika efter behov.

Tolv doser på 4,5 g/m<sup>2</sup> genom intravenös infusion under en timme var 12:e timme inducerade irreversibel och dödlig toxicitet i centrala nervsystemet.

Vid intratekal överdosering: likvor ska omedelbart ersättas med isoton saltlösning.

Cytarabin kan avlägsnas genom hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger

ATC-kod: L01BC01

### Verkningsmekanism

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. Detaljerade studier av mekanismen för cytotoxicitet in vitro tyder på att den primära effekten av cytarabin är hämning av deoxycytidinsyntes 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 egenskaper

### *Intravenös administrering*

#### Metabolism

Cytarabin deamineras till arabinofuranosyluracil i levern och njurarna. Cytarabin tycks metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern och kanske via njurarna.

#### Eliminering

Efter intravenös 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). Efter enstaka höga intravenösa doser 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. Renal clearance är långsammare med högdos cytarabin än med konventionella doser cytarabin. Efter höga doser, 1-3 g/m<sup>2</sup> cytarabin intravenös infusion, har nivåer på cirka 100-300 ng/ml i cerebrospinalvätskan (CSF) uppnåtts.

### *Subkutan administrering*

#### Absorption

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.

### *Intratekal administrering*

#### Absorption

Cytarabin ska administreras intratekalt som profylax och vid behandling av CNS-leukemi eftersom cytarabin som administreras intravenöst passerar blod-hjärnbarriären bara i begränsad omfattning. Intratekal administrering av cytarabin leder till mycket låga plasmanivåer.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cytarabin är embryotoxiskt och teratogent vid administrering till gnagare under organogenesen vid kliniskt relevanta doser. Det har rapporterats att cytarabin orsakar utvecklingstoxicitet inklusive skada på den utvecklande hjärnan vid administrering under den peri- och postnatale perioden. Inga formella fertilitetsstudier har rapporterats men avvikande spermiehuvud observerades efter behandling med cytarabin på möss.

Cytarabin är mutagen och klastogent och gav malign transformation av gnagarceller *in vitro*.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra, koncentrat (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar med cytarabin har rapporterats vara inkompatibla med flera olika läkemedel, karbenicillinnatrium, cefalotinnatrium, fluorouracil, gentamicinsulfat, heparinnatrium, hydrokortison natriumsuccinat, vanligt insulin, metylprednisolon natriumsuccinat, nafcillinnatrium, oxacillinnatrium, penicillin G-natrium (bensylpenicillin), metotrexat 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

Före användning: 3 år.

Vid användning: Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats vid koncentrationerna 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml och 4,0 mg/ml. Läkemedlet är stabilt i 8 dagar vid högst 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt, om inte spädningssättet utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering, ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml: Klar injektionsflaska av glas med propp av butylgummi och blått snäpplock av aluminium.

5 ml: Klar injektionsflaska av glas med propp av butylgummi och rött snäpplock av aluminium.

Injektionsflaskor av glas ligger i ett yttre plasthölje tillsammans med icke-PVC-bas.

Förpackningsstorlekar:

2 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor

5 ml: 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Cytarabine Accord är avsett för intravenös, intramuskulär, subkutan och intratekal användning.

Den spädda lösningen ska vara klar, färglös och fri från synliga partiklar. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, närhelst lösning och behållare tillåter det.

Om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska den kasseras. Cytarabine Accord kan spädas med sterilt vatten för injektionsvätskor, 5 % glukos för injektion eller 0,9 % natriumklorid för injektion.

Om cytarabin kommer i kontakt med hud ska det exponerade området sköljas rikligt med vatten och därefter tvättas noggrant med tvål och vatten. Om lösningen kommer i ögonen, skölj rikligt med vatten och kontakta omedelbart ögonläkare.

Gravid personal får inte arbeta med läkemedlet.

### **Riktlinjer för hantering av cytotoxiska läkemedel**

#### **Administrering**

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

#### **Beredning (riktlinjer)**

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

#### **Kontaminering**

**(a)** Vid kontakt med hud eller ögon ska det berörda området sköljas med rikliga mängder vatten eller vanlig saltlösning. En skonsam kräm kan användas för att behandla övergående stickningar på huden. Rådfråga läkare om ögonen är drabbade.

**(b)** I händelse av spill ska användaren sätta på handskar och torka upp det spillda materialet med en svamp som ska finnas i området för detta syfte. Skölj området två gånger med vatten. Lägg alla lösningar och svampar i en plastpåse och förslut den.

#### **Kassering**

Förstör genom att placera i en påse för högriskavfall (för cytostatika) och bränn i 1 100 °C. 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 1 100 °C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34948

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10.07.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 05.04.2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.04.2024