

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARACYTIN 100 mg/5 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile  
ARACYTIN 500 mg/10 ml Polvere e Solvente per Soluzione Iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<u>ARACYTIN</u>	<u>mg 100</u>	<u>mg 500</u>
Ogni flaconcino di liofilizzato contiene:		
citarabina	mg 100	mg 500

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso o sottocutaneo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ARACYTIN è indicato per indurre la remissione nella leucemia acuta mieloide dell'adulto e del bambino.

È secondariamente indicato nel trattamento delle altre forme proliferative della serie bianca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Nella terapia di induzione nella leucemia acuta non-linfocitica la dose usuale di citarabina in associazione ad altri farmaci antitumorali è 100 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione endovenosa continua (giorni 1-7) oppure 100 mg/m<sup>2</sup> E.V. ogni 24 ore (giorni 1-7).

Per l'impiego nella leucemia acuta linfocitica si deve consultare la relativa letteratura per le attuali raccomandazioni.

##### Metodo di somministrazione

ARACYTIN non è attivo per via orale. Lo schema ed il modo della somministrazione variano in funzione del programma terapeutico che verrà adottato.

ARACYTIN può essere somministrato per iniezione endovenosa rapida o per infusione venosa lenta e per iniezione sottocutanea.

In alcuni pazienti si sono verificate tromboflebiti al sito dell'infusione venosa e raramente si è verificato dolore e infiammazione al sito dell'iniezione sottocutanea. I pazienti possono tollerare dosi

complessivamente superiori quando il farmaco viene somministrato mediante iniezione endovenosa rapida rispetto all'infusione lenta.

Infatti in tale caso si verifica una rapida inattivazione del farmaco con riduzione del tempo di esposizione sia delle cellule normali che neoplastiche.

Le cellule normali e neoplastiche sembrano rispondere in modo approssimativamente parallelo a questi diversi modi di somministrazione e non è stata dimostrata alcuna chiara differenza sul piano clinico.

#### Compatibilità con medicinali

La citarabina è compatibile con i seguenti medicinali, alle concentrazioni di seguito specificate, in Destrosio 5% in acqua per otto ore: citarabina 0,8 mg/ml e cefalotina sodica 1,0 mg/ml; citarabina 0,4 mg/ml e prednisolone sodio fosfato 0,2 mg/ml; citarabina 16 mcg/ml e vincristina solfato 4 mcg/ml, citarabina 0,4 mg/ml e metotrexato 0,2 mg/ml.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La terapia con ARACYTIN non deve essere effettuata in pazienti con preesistente depressione midollare indotta da altri farmaci, a meno che tale terapia sia considerata la migliore alternativa terapeutica per il paziente.

Encefalopatie degenerative e tossiche, soprattutto dopo l'uso di metotrexato o il trattamento con radiazioni ionizzanti e nel caso in cui la conta cellulare nel sangue è molto bassa per altre cause oltre al cancro.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Pazienti pediatrici:**

La sicurezza di questo medicinale non è stata stabilita nei bambini.

#### ***Avvertenze***

ARACYTIN deve essere usato solo da clinici esperti in chemioterapia antineoplastica.

Per la terapia d'induzione i pazienti devono essere ospedalizzati in reparti attrezzati di apparecchiature e laboratori tali da garantire un controllo sufficiente della tollerabilità al farmaco e proteggere o mantenere in vita un paziente compromesso dalla tossicità del farmaco.

Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta.

Il principale effetto secondario di ARACYTIN è la mieloinibizione con conseguente leucopenia, trombocitopenia ed anemia.

Manifestazioni secondarie di minore entità sono rappresentate da nausea, vomito, diarrea, dolori addominali ed ulcerazioni del cavo orale; sono possibili alterazioni della funzionalità epatica.

Il medico deve valutare attentamente il possibile beneficio che dalla terapia potrà trarre il paziente in contrapposizione alle manifestazioni secondarie che il farmaco può indurre.

Il medico dovrebbe conoscere bene il contenuto del foglio illustrativo prima di emettere un giudizio sull'opportunità di questo trattamento.

La citarabina ha mostrato di essere cancerogena negli animali. La possibilità di un effetto simile deve essere tenuta in considerazione quando si predispone il trattamento a lungo termine del paziente.

### **Effetti ematologici**

ARACYTIN ha una potente attività mielo-inibitrice; la gravità dipende dal dosaggio e dallo schema di somministrazione. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con preesistente depressione midollare indotta da farmaci. I pazienti trattati con ARACYTIN devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica e, durante la terapia deve essere effettuato giornalmente il conteggio dei globuli bianchi e delle piastrine. Esami del midollo osseo devono essere effettuati frequentemente dopo la scomparsa delle forme blastiche dal sangue periferico. Devono essere disponibili tutte le misure idonee alla gestione di complicazioni, anche fatali, della soppressione del midollo osseo (infezioni conseguenti a granulocitopenia ed alla compromissione di altri sistemi di difesa dell'organismo, e emorragie dovute a trombocitopenia).

La terapia con ARACYTIN deve essere modificata o sospesa quando le piastrine scendono al di sotto di  $50.000/\text{mm}^3$  o quando i granulociti scendono al di sotto di  $1.000/\text{mm}^3$ .

Il conteggio degli elementi formati nel sangue periferico può continuare a scendere dopo la sospensione del farmaco e raggiungere il nadir dopo intervalli di 12-24 giorni dal termine della somministrazione.

Il trattamento può essere ripreso quando si manifestano segni precisi di recupero dell'attività midollare con aumento delle piastrine o dei granulociti.

Attendere che i valori ematologici si normalizzino prima di riprendere il trattamento può comportare la perdita del controllo della malattia.

Precauzioni diverse possono essere adottate in caso di gravi segni di tossicità in altri apparati o per la rapida caduta degli elementi formati nel sangue periferico.

Sono state riportate reazioni anafilattiche in seguito a trattamento con citarabina. Sono stati segnalati casi di anafilassi che hanno portato ad arresto cardiopolmonare acuto, per i quali è stata necessaria la rianimazione del paziente. Questi eventi si sono verificati subito dopo l'infusione di citarabina.

### **Schemi posologici elevati non autorizzati (2-3 g/m<sup>2</sup>)**

L'ARACYTIN somministrato secondo schemi posologici elevati (2-3 g/m<sup>2</sup>) ha provocato tossicità grave a volte fatale (diversa da quella riscontrata con i regimi terapeutici convenzionali) a carico del sistema nervoso centrale, dell'apparato gastrointestinale e dei polmoni.

Queste reazioni comprendono tossicità corneale reversibile e congiuntivite emorragica, disfunzioni cerebrali e cerebellari, usualmente reversibili, che comprendono modificazioni della personalità, sonnolenza, convulsioni e coma; grave ulcera gastrointestinale, compresa la pneumatosi cistoide intestinale che può portare a peritonite; sepsi e ascessi epatici; danno epatico con aumento della bilirubinemia; necrosi intestinale e colite necrotizzante; edema polmonare.

In seguito alla somministrazione di citarabina secondo schemi posologici a dosi elevate, sono stati riportati tossicità polmonare grave e talora fatale, sindrome da distress respiratorio dell'adulto ed edema polmonare.

Dopo terapia sperimentale con dosi elevate di citarabina per il trattamento delle recidive della leucemia è stata segnalata una insufficienza respiratoria improvvisa rapidamente progredita in edema polmonare e cardiomegalia radiograficamente evidente. L'esito di questa sindrome può essere fatale.

Casi di cardiomiopatia con conseguenze fatali, si sono verificati dopo terapia con dosi sperimentali elevate di citarabina in associazione a ciclofosfamide per la preparazione al trapianto midollare: questa reazione può essere dipendente dallo schema terapeutico.

Sono state riportate neuropatie periferiche motorie e sensoriali dopo consolidamento con dosi elevate di citarabina, daunorubicina e asparaginasi in pazienti adulti affetti da leucemia acuta non linfocitica. I pazienti trattati con ARACYTIN a dosi elevate devono essere osservati per la possibile insorgenza di neuropatie, dal momento che possono essere necessarie variazioni dello schema posologico per evitare alterazioni neurologiche irreversibili.

Raramente è stato segnalato grave rash cutaneo che ha indotto desquamazione. Alopecia totale viene più comunemente osservata con la terapia a dosaggi elevati rispetto al programma terapeutico standard con citarabina.

La somministrazione per infusione endovenosa rapida di elevate dosi è accompagnata frequentemente da nausea e talvolta da vomito che si può protrarre anche per alcune ore. Questo problema è generalmente minore qualora il farmaco sia somministrato per infusione lenta.

### **Schemi posologici convenzionali**

Sono stati riportati dolore addominale (peritonite) e colite positiva al test al guaiaco, con associate neutropenia e trombocitopenia, in pazienti trattati con dosi convenzionali di citarabina in associazione ad altri medicinali. I pazienti hanno risposto ad un intervento medico di tipo non chirurgico. È stata segnalata una paralisi ascendente progressiva ritardata, che è risultata fatale, in bambini affetti da leucemia mieloide acuta in seguito alla somministrazione intratecale ed endovenosa di dosi convenzionali di citarabina in associazione ad altri medicinali.

### **Compromissione epatica e/o renale**

Una parte consistente di citarabina dopo somministrazione è apparentemente soggetta a detossificazione epatica. In particolare è più probabile che i pazienti con funzionalità epatica o renale compromesse sviluppino tossicità a carico del sistema nervoso centrale a seguito del trattamento con dosaggi elevati di citarabina. Si consiglia pertanto di usare il farmaco con cautela e, se possibile, di ridurre il dosaggio in pazienti con funzionalità epatica o renale compromesse.

I pazienti in trattamento con ARACYTIN devono essere sottoposti a controlli periodici dell'attività del midollo osseo e della funzionalità epatica e renale.

### **Danno neurologico**

Sono stati riportati gravi casi di reazioni avverse neurologiche che vanno dal mal di testa alla paralisi, al coma e ad episodi simil-ictus soprattutto in giovani e adolescenti a cui era stata somministrata citarabina in combinazione con metotressato intratecale.

### **Sindrome da lisi tumorale**

Come tutti i farmaci citotossici, ARACYTIN può indurre uno stato di iperuricemia secondario alla rapida lisi delle cellule neoplastiche. È opportuno controllare pertanto i livelli della uricemia ed instaurare le misure terapeutiche adatte qualora ciò si renda necessario.

**Pancreatite:** Sono stati segnalati casi di pancreatite acuta nei pazienti che sono in trattamento con ARACYTIN in associazione a numerosi altri farmaci.

### **Effetti immunosoppressori/Aumentata suscettibilità alle infezioni**

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici incluso la citarabina, possono determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che assumono citarabina. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini potrebbe essere ridotta.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Digossina

Diminuzioni reversibili delle concentrazioni plasmatiche allo steady-state della digossina e dell'escrezione del glicoside renale sono state osservate in pazienti riceventi beta-acetildigossina con regimi chemioterapeutici contenenti ciclofosfamide, vincristina e prednisone con o senza ARACYTIN o procarbazina. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state della digitossina non apparivano cambiate. Pertanto può essere indicato il monitoraggio dei livelli plasmatici di digossina nei pazienti in trattamento con tale regime di chemioterapia.

L'impiego della digitossina in tali pazienti può essere considerato come un'alternativa.

##### Gentamicina

La citarabina ha mostrato un antagonismo in vitro con la gentamicina nella suscettibilità dei ceppi *K.pneumoniae*. Pertanto nei pazienti in trattamento con citarabina che presentano una infezione da *K.pneumoniae* trattata con gentamicina, l'assenza di una pronta risposta terapeutica può indicare la necessità di una rivalutazione della terapia antibatterica.

##### Fluorocitosina

È possibile una inibizione dell'efficacia della fluorocitosina durante la terapia con ARACYTIN per potenziale inibizione competitiva del suo uptake.

##### Metotressato

La citarabina somministrata per via endovenosa in concomitanza con metotressato somministrato per via intratecale può aumentare il rischio di reazioni avverse neurologiche gravi come mal di testa, paralisi, coma e episodi simil-ictus (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

A causa della potenziale genotossicità, le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per i 6 mesi successivi all'ultima dose di citarabina.

A causa della potenziale genotossicità, i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono essere informati della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per i 3 mesi successivi all'ultima dose di citarabina.

##### Gravidanza

Non sono stati condotti studi sull'uso di citarabina nelle donne in gravidanza. ARACYTIN ha azione teratogena in alcune specie animali. Questo medicinale deve essere utilizzato in gravidanza o in età fertile solo dopo aver preso in considerazione il potenziale beneficio ed il potenziale rischio sia per la madre sia per il feto.

Neonati normali sono stati partoriti da pazienti trattate con citarabina durante la gravidanza (da sola o in associazione con altri farmaci); alcuni di questi neonati erano prematuri o avevano un basso peso alla nascita. Alcuni dei neonati normali a seguito dell'esposizione alla citarabina sono stati monitorati dall'età di 6 settimane all'età di 7 anni e non hanno mostrato anomalie. Un neonato apparentemente normale è morto a 90 giorni a seguito di una gastroenterite.

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza.

Sono state riportate anomalie congenite, soprattutto quando il feto è stato esposto alla terapia sistemica con citarabina durante il primo trimestre di gestazione. Queste anomalie comprendono alterazioni delle estremità superiori ed inferiori e malformazioni delle estremità e delle orecchie.

Durante il periodo neonatale, nei neonati esposti alla citarabina *in utero*, sono stati riportati: pancitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alterazioni elettrolitiche, eosinofilia transitoria, elevati livelli di IgM e iperpiressia, sepsi e morte. Alcuni di questi neonati erano anche prematuri.

Sono stati effettuati aborti terapeutici in donne in gravidanza che assumevano citarabina. Alcuni feti erano normali mentre altri hanno riportato conseguenze fetali quali splenomegalia e trisomia di un cromosoma del gruppo C nel tessuto corionico.

Per il rischio di potenziali anomalie, causate dalla terapia citotossica, particolarmente durante il primo trimestre di gestazione, le pazienti già gravide o che lo diventino durante il trattamento con ARACYTIN, devono essere informate sui potenziali rischi per il feto e consigliate sull'opportunità di continuare o meno la gravidanza. Tale rischio, pur essendo presente, è considerevolmente ridotto se la terapia viene iniziata durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza. Benché neonati normali siano stati partoriti da pazienti trattate durante l'intero periodo della gravidanza, è consigliabile che questi bambini vengano tenuti sotto osservazione medica.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati nell'uomo o nell'animale relativi alla escrezione di citarabina nel latte. È buona norma pertanto interrompere l'allattamento per la durata della terapia con ARACYTIN e per almeno una settimana dopo l'ultima dose o sospendere la terapia con ARACYTIN, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità per valutare la tossicità riproduttiva di citarabina. L'inibizione delle gonadi, con conseguente amenorrea o azoospermia, può verificarsi nei pazienti che assumono citarabina, specialmente in associazione con gli agenti alchilanti. In generale, questi effetti sembrano essere correlati alla dose e durata della terapia e possono essere irreversibili (vedere paragrafo 4.8). Citarabina ha un potenziale mutageno che può provocare un danno cromosomico negli spermatozoi umani.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Aracytin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Nei pazienti che ricevono la chemioterapia può risultare infatti alterata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; è pertanto necessario avvertire i pazienti di questa possibilità e consigliare loro di evitare di svolgere tali attività se questo si verifica.

### **4.8 Effetti indesiderati**

**Riassunto del profilo di sicurezza** (vedere paragrafo 4.4)

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Essendo la citarabina un agente citotossico con attività di mielosoppressione, le reazioni avverse previste sono quelle comuni ai farmaci di questa classe, quali: anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosi, reticolocitopenia, alterazioni qualitative della popolazione cellulare del midollo osseo.

La gravità di queste reazioni è dipendente dallo schema posologico e dall'entità della dose.

Possono presentarsi variazioni della morfologia delle cellule del midollo osseo e degli strisci periferici.

Dopo 5 giorni di infusione continua o di iniezioni acute di dosi da 50 mg/m<sup>2</sup> a 600 mg/m<sup>2</sup>, la diminuzione dei globuli bianchi segue un andamento bifasico. Indipendentemente dalla conta iniziale, dalla dose o dai tempi di somministrazione, nelle prime 24 ore si presenta una diminuzione iniziale che raggiunge il nadir tra il 7° ed il 9° giorno dalla somministrazione. In seguito si registra un breve aumento che raggiunge il picco intorno al dodicesimo giorno. Si ha poi una seconda e più profonda diminuzione che raggiunge il nadir tra il 15° ed il 24° giorno. Nei 10 giorni seguenti si presenta una rapida crescita fino a superare il livello basale. La riduzione piastrinica si registra dopo 5 giorni con un minimo tra il 12° ed il 15° giorno. Nei dieci giorni successivi si ha una rapida crescita fino a superare il livello basale.

### **Infezioni ed infestazioni**

Infezioni virali, batteriche, micotiche, parassitiche o saprofitiche a qualsiasi localizzazione corporea, possono essere associate all'impiego di citarabina da sola o in combinazione ad altri agenti immunosoppressivi in seguito alla somministrazione di dosaggi che influenzano l'immunità cellulare o umorale.

Queste infezioni possono essere lievi, ma anche gravi e a volte ad esito infausto.

## **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

### **Sindrome da citarabina**

È stata descritta una sindrome da citarabina, caratterizzata da febbre, mialgia, dolore osseo, occasionalmente dolore toracico, rash maculopapulare, congiuntivite e malessere. Usualmente si manifesta dopo 6-12 ore dalla somministrazione. La somministrazione di corticosteroidi è risultata efficace nel trattamento/prevenzione di questa sindrome.

Se i sintomi della sindrome sono ritenuti trattabili, dovrebbe essere previsto sia l'impiego di corticosteroidi che il proseguimento della terapia con citarabina.

Le reazioni avverse riportate sono elencate qui sotto in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono così definite: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Tabella delle reazioni avverse (terapia convenzionale e a dosi elevate)**

<b>Infezioni ed infestazioni:</b>	
Molto comune	Sepsi, polmonite, infezioni <sup>a</sup>
Non nota	Cellulite in sede di iniezione
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico:</b>	
Molto comune	Insufficienza midollare, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblastica, leucopenia, conta dei reticolociti diminuita
<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	
Non nota	Reazione anafilattica, edema allergico

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</b>	
Non nota	Diminuzione dell'appetito
<b>Patologie del sistema nervoso:</b>	
Non nota	Neurotossicità, neurite, capogiro, cefalea
<b>Patologie dell'occhio:</b>	
Non nota	Congiuntivite <sup>b</sup> , congiuntivite emorragica
<b>Patologie cardiache:</b>	
Non nota	Pericardite, bradicardia sinusale
<b>Patologie vascolari:</b>	
Non nota	Tromboflebite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b>	
Non nota	Dispnea, dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	
Molto comune	Stomatite, ulcerazione della bocca, ulcera anale, infiammazione anale, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Non nota	Pancreatite, ulcera esofagea, esofagite
<b>Patologie epatobiliari:</b>	
Molto comune	Funzione epatica anormale
Non nota	Ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	
Molto comune	Alopecia, rash cutaneo
Comune	Ulcera della cute
Non nota	Sindrome da eritrodismestesia palmo-plantare, orticaria, prurito, efelidi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso:</b>	
Molto comune	Sindrome da citarabina
<b>Patologie renali e urinarie:</b>	
Non nota	Danno renale, ritenzione urinaria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	
Molto comune	Piressia
Non nota	Dolore toracico, reazione in sede di iniezione <sup>c</sup>
<b>Esami diagnostici:</b>	
Molto comune	Biopsia del midollo anormale, esame dello striscio di sangue anormale
<sup>a</sup> può essere lieve, ma anche grave e a volte fatale	
<sup>b</sup> può verificarsi con un'eruzione e può essere emorragica con la terapia a dosi elevate	
<sup>c</sup> dolore e infiammazione in sede di iniezione sottocutanea	

**Terapia con dosaggi elevati non autorizzati** (vedere anche paragrafo 4.4)



L'ARACYTIN somministrato secondo schemi posologici elevati (2-3 g/m<sup>2</sup>) ha provocato tossicità grave a volte fatale a carico del sistema nervoso centrale, dell'apparato gastro-intestinale e dei polmoni (diversa da quella riscontrata con i regimi terapeutici convenzionali).

In aggiunta alle reazioni avverse sopra riportate, sono state segnalate ulteriori reazioni avverse correlate alla terapia a dosi elevate (vedere anche paragrafo 4.4) elencate nella tabella qui sotto:

**Tabella delle reazioni avverse (terapia a dosi elevate)**

<b>Infezioni ed infestazioni:</b>	
Non nota	Ascesso al fegato
<b>Disturbi psichiatrici:</b>	
Non nota	Alterazione della personalità <sup>a</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso:</b>	
Molto comune	Patologia cerebrale, patologia cerebellare, sonnolenza
Non nota	Coma, convulsione, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica
<b>Patologie dell'occhio:</b>	
Molto comune	Patologia della cornea
<b>Patologie cardiache</b>	
Non nota	Cardiomiopatia <sup>b</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b>	
Molto comune	Sindrome da distress respiratorio dell'adulto, edema polmonare
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	
Comune	Colite necrotizzante
Non nota	Necrosi gastrointestinale, ulcera gastrointestinale, pneumatosi intestinale, peritonite
<b>Patologie epatobiliari:</b>	
Non nota	Lesione epatica, iperbilirubinemia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	
Comune	Esfoliazione della cute

<sup>a</sup> Alterazione della personalità è stata segnalata in associazione a disfunzione cerebrale e cerebellare.

<sup>b</sup> Con esito fatale

**Altre reazioni avverse**

È stata riportata in dieci pazienti trattati con dosi sperimentali intermedie di citarabina (1 g/m<sup>2</sup>) da sola o in associazione ad altri agenti chemioterapici (meta-AMSA, daunorubicina, etoposide) una polmonite interstiziale diffusa senza una chiara correlazione di causalità con la citarabina.

Dopo terapia sperimentale con dosi elevate di citarabina per il trattamento delle recidive della leucemia è stata segnalata una improvvisa **sindrome da distress respiratorio**, che è progredita rapidamente

ad edema polmonare e cardiomegalia radiograficamente evidente; l'esito di questa sindrome può essere fatale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di ARACYTIN. Un dosaggio di 4,5 g/m<sup>2</sup> somministrato in 1 ora ogni 12 ore per 12 volte per infusione endovenosa ha determinato un aumento inaccettabile degli effetti tossici irreversibili a carico del sistema nervoso centrale e decesso. Interrompere la terapia e trattare la mieloinibizione risultante includendo le trasfusioni di sangue intero o di piastrine e, se richiesto, gli antibiotici.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antimetaboliti – analoghi della pirimidina. Codice ATC: L01BC01

ARACYTIN (1-beta-D-arabinofuranosil-citosina) è un nucleotide sintetico che differisce dai normali nucleotidi citidina e deossicitidina, per sostituzione del ribosio e del deossiribosio con l'arabinosio.

#### Colture cellulari

La citarabina è citotossica per una vasta varietà di cellule proliferative di mammifero in coltura.

#### Meccanismo d'azione

La sua attività è fase specifica e primariamente diretta sulle cellule in fase S, durante la sintesi del DNA.

Inoltre in determinate condizioni blocca il passaggio delle cellule dalla fase G<sub>1</sub> alla fase S. Sebbene il meccanismo d'azione non sia completamente chiarito, sembra che la citarabina agisca inibendo la DNA polimerasi.

È stata riportata una limitata, ma significativa incorporazione della citarabina sia nel DNA che nell'RNA. La citarabina induce estesi danni cromosomiali, comprese le rotture dei cromatidi e la trasformazione neoplastica di cellule di topo in coltura.

La deossicitidina previene o ritarda, ma non elimina, l'attività citotossica della citarabina.

La citarabina ha mostrato attività antivirali nelle cellule in coltura, che non è stata confermata negli studi clinici controllati nell'herpes zoster e nella varicella.

#### Effetti farmacodinamici

La citarabina è metabolizzata dalla deossicitidina chinasi e da altre chinasi nucleotidiche a nucleotide trifosfato, potente inibitore della DNA polimerasi; è inattivata dalla pirimidina-nucleoside-deaminasi che la trasforma in un derivato uracilico privo di citotossicità. Il rapporto tra i livelli di chinasi e

deaminasi sembra essere un importante fattore nel determinare la sensibilità o la resistenza cellulare alla citarabina.

Nel topo, la citarabina è risultata maggiormente attiva nei tumori con alto indice proliferativo. L'efficacia, dipendente dallo schema terapeutico, è risultata ottimale quando la somministrazione effettuata con dosi ripetute ravvicinate o per infusione continua, assicura il contatto del farmaco con il massimo numero di cellule neoplastiche in fase S. I migliori risultati sono stati ottenuti quando i cicli terapeutici venivano intervallati con periodi di tempo sufficienti a permettere un adeguato recupero delle condizioni di base.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

ARACYTIN è rapidamente metabolizzato e non è efficace se somministrato per OS in quanto solo il 20% della dose è assorbito dal tratto gastrointestinale.

Dopo infusione EV rapida di citarabina marcata, si osserva una curva di eliminazione bifasica, caratterizzata da una fase di distribuzione iniziale con una emivita di circa 10 minuti, seguita da una seconda fase di eliminazione con una emivita di 1-3 ore. Una volta completata la distribuzione, più dell'80% della radioattività plasmatica può essere attribuita all'1-beta-D-arabino-furanosiluracile (ara-U), metabolita inattivo. Entro 24 ore, circa l'80% della radioattività somministrata può essere ritrovata nelle urine, in cui viene escreta per il 50% sotto forma di ara-U.

Livelli plasmatici relativamente costanti possono essere raggiunti mediante infusione continua EV. Dopo somministrazione IM o sottocutanea di citarabina marcata, i picchi plasmatici di radioattività vengono raggiunti in 20-60 minuti e sono considerevolmente inferiori a quelli raggiunti dopo somministrazione EV.

Dopo una sola somministrazione EV, i livelli di citarabina nel liquido cefalorachidiano sono inferiori in confronto a quelli plasmatici. Tuttavia in un paziente, dopo due ore di infusione EV continua, furono riscontrati livelli nel liquido cefalorachidiano pari al 40% di quelli plasmatici allo stato di equilibrio. Dopo somministrazione intratecale l'emivita media è di circa 2 ore e segue un andamento di prim'ordine. Poiché nel liquido cefalorachidiano si hanno scarsi livelli di deaminasi, si osserva una bassa conversione ad ara-U.

### Azione immunosoppressiva

ARACYTIN può annullare le risposte immunitarie nell'uomo con scarsa o assente tossicità. È stata dimostrata la soppressione della risposta anticorpale sia primaria che secondaria alla tossina tetanica e all'antigene VI dell'E.Coli. ARACYTIN ha anche mostrato di inibire le risposte immunitarie cellulomediata, come l'ipersensibilità ritardata cutanea al dinitroclorobenzene. Non ha invece mostrato alcun effetto in caso di reazioni di ipersensibilità ritardata già in atto.

Dopo 5 giorni di trattamento intensivo con ARACYTIN, si è osservata una soppressione della risposta immunitaria rilevata dai seguenti parametri: ingresso dei macrofagi nelle skin windows; risposta degli anticorpi circolanti alla stimolazione antigenica primaria; blastogenesi linfocitaria con fitoemoagglutinina.

Alcuni giorni dopo la sospensione della terapia, si è verificato un rapido ritorno alla normalità.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità della citarabina negli animali da laboratorio, analogamente alla sua attività, è marcatamente influenzata dallo schema di somministrazione.

Dopo somministrazione intraperitoneale unica di farmaco, la  $DL_{10}$  risulta superiore a  $6000 \text{ mg/m}^2$ , mentre dopo somministrazioni ripetute ogni 3 ore, suddivise in 8 volte, la  $DL_{10}$  risulta inferiore e corrisponde ad una dose totale pari a  $750 \text{ mg/m}^2$ .

Analogamente, benché una dose totale di  $1920 \text{ mg/m}^2$  somministrata in 12 iniezioni ad intervalli di 6 ore fosse letale per i cani beagle (grave ipoplasia midollare con danni epatici e renali), cani trattati con la stessa dose totale suddivisa in 8 iniezioni, sempre ad intervalli di 6 ore, sopravvissero con manifestazioni minime di tossicità. La principale alterazione riscontrata nei cani sopravvissuti fu un elevato livello delle transaminasi.

In tutte le specie animali studiate, il principale effetto tossico dose limitante della citarabina è costituito dalla mielosoppressione, che si manifesta con megaloblastosi, reticulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia. Altri organi bersaglio comprendono il fegato, i reni ed il cervello.

La citarabina è embriotossica e teratogena ed induce tossicità peri- e post-natale in diverse specie. Non sono stati condotti studi ufficiali sulla fertilità tuttavia nel topo sono state osservate anomalie della testa degli spermatozoi a seguito del trattamento con la citarabina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Ogni fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

#### Incompatibilità con medicinali

La citarabina è incompatibile in soluzione con vari farmaci; le incompatibilità sono in relazione a vari fattori come ad esempio la concentrazione dei farmaci, i diluenti impiegati, il pH della soluzione e la temperatura.

ARACYTIN è fisicamente incompatibile con: eparina, insulina, 5-fluorouracile, penicilline come nafcillina, oxacillina e penicillina G, metilprednisolone sodio succinato e vitamine del gruppo B.

La citarabina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 4.2. La compatibilità deve essere accertata prima di miscelare qualsiasi altra sostanza.

### 6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro:

Aracytin 100 mg/5 ml: 4 anni

Aracytin 500 mg/10 ml: 5 anni

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

Dopo ricostituzione della soluzione, la stabilità chimica e fisica è di 24 ore a non più di  $30^\circ\text{C}$  e di 48 ore in frigorifero ( $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ ).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.  
Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni d'uso sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Non impiegare il prodotto se la soluzione non è limpida.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Per le condizioni di conservazione del prodotto dopo ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

ARACYTIN 100 mg/5 ml: 1 flaconcino di vetro con tappo di gomma butilica e ghiera di alluminio contenente 100 mg di polvere liofilizzata + 1 fiala solvente di vetro da 5 ml

ARACYTIN 500 mg/10 ml: 1 flaconcino di vetro con tappo di gomma butilica e ghiera di alluminio contenente 500 mg di polvere liofilizzata + 1 fiala solvente di vetro da 10 ml

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino 100 mg/5 ml di polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso o sottocutaneo, AIC 022391015

1 flaconcino 500 mg/10 ml di polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso o sottocutaneo, AIC 022391039

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1971

Data dell'ultimo rinnovo: 31 maggio 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**