

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*Citarabina Hospira* 100mg/mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 500mg/5mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 1 g/10mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 2 g/20mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 100mg/5mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 1 g/50mL Soluzione Iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Citarabina Hospira* 100mg/mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 500mg/5mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 1 g/10mL Soluzione Iniettabile  
*Citarabina Hospira* 2 g/20mL Soluzione Iniettabile

Ogni mL contiene:

Principio attivo:

Citarabina ..... 100 mg

*Citarabina Hospira* 100mg/5mL Soluzione Iniettabile

*Citarabina Hospira* 1 g/50mL Soluzione Iniettabile

Ogni mL contiene:

Principio attivo:

Citarabina ..... 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La *Citarabina Hospira* è indicata per indurre la remissione nella leucemia acuta mieloide dell'adulto e del bambino. E' secondariamente indicata nel trattamento delle altre forme proliferative della serie bianca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La *Citarabina Hospira* non è attiva per via orale. Lo schema ed il modo della somministrazione variano in funzione del programma terapeutico che verrà adottato. La *Citarabina Hospira* può essere somministrata per iniezione endovenosa rapida o per infusione venosa lenta, per iniezione sottocutanea e per via intratecale (utilizzando solo la concentrazione da 20 mg/1 mL).

**La *Citarabina Hospira* 100mg/mL soluzione iniettabile non va somministrata per via intratecale in quanto moderatamente ipertonica (Consultare il paragrafo Effetti indesiderati).**

#### **Solo *Citarabina Hospira* 100 mg/ml soluzione iniettabile:**

Prima dell'uso: Se si osserva cristallizzazione come risultato dell'esposizione a basse temperature, i flaconcini di citarabina concentrazione 100 mg/ml devono essere riscaldati a 55°C per 30 minuti con una agitazione adeguata e devono essere lasciati raffreddare a temperatura ambiente.

La *Citarabina Hospira* può essere diluita in acqua per preparazioni iniettabili sterile, in Glucosio o in soluzione fisiologica. Le Infusioni approntate per l'uso in maniera

asettica devono essere impiegate immediatamente, in alternativa, possono essere conservate 24 ore tra 2°C e 8°C, lontano dalla luce.

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.

*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 letteratura per le raccomandazioni correnti.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anemia, leucopenia e trombocitopenia di eziologia non maligna (ad esempio aplasia del midollo osseo, preesistente depressione midollare indotta da 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.

Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso Generali**

La *Citarabina Hospira* deve essere usata solo da clinici esperti in chemioterapia antineoplastica. Per la terapia di 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.

Il principale effetto secondario della *Citarabina Hospira* 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 deve conoscere bene il contenuto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di emettere un giudizio sull'opportunità di questo trattamento.

#### **Effetti ematologici**

La *Citarabina Hospira* ha una potente attività mieloinibitrice; 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 la *Citarabina Hospira* 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, ed emorragie dovute a trombocitopenia). La terapia con *Citarabina*

*Hospira* deve essere modificata o sospesa quando le piastrine scendono al di sotto di 50.000/mm<sup>3</sup> o quando i granulociti scendono al di sotto di 1.000/mm<sup>3</sup>.

Il conteggio degli elementi formati nel sangue periferico può continuare a scendere dopo la sospensione del farmaco e raggiungere il nadir dopo intervalli di 5-7 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 di 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 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 S.N.C. 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 *Citarabina Hospira* devono essere sottoposti a controlli periodici della 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 citarabina**

È stata descritta una sindrome da citarabina, caratterizzata da febbre, mialgia, dolore osseo, occasionalmente dolore toracico, rash maculopapulare, congiuntivite, malessere e nausea. 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 la continuazione della terapia con citarabina. (vedere paragrafo 4.8)

#### **Sindrome da lisi tumorale**

Come tutti i farmaci citotossici, *Citarabina Hospira* può indurre uno stato di iperuricemia secondario alla rapida lisi delle cellule neoformate. 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 *Citarabina Hospira* 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.

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

La *Citarabina Hospira* somministrata secondo schemi posologici elevati (2-3 g/m<sup>2</sup>) ha provocato tossicità grave a volte fatale a carico del S.N.C., dell'apparato gastro-intestinale e dei polmoni (diversa da quella riscontrata con i regimi terapeutici convenzionali).

Queste reazioni comprendono tossicità corneale reversibile e congiuntivite emorragica; disfunzioni cerebrali e cerebellari, usualmente reversibili, con cambio della personalità, sonnolenza, convulsioni e coma; gravi ulcerazioni gastrointestinali, compresa la pneumatosi cistoide intestinale esitante in peritonite; sepsi e ascessi epatici; danni epatici con aumento della bilirubinemia; necrosi intestinale e colite necrotizzante; edema polmonare.

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

Il rischio di effetti collaterali sul SNC è maggiore nei pazienti che hanno già avuto un trattamento al SNC come la chemioterapia intratecale o la radioterapia. La trasfusione concomitante di granulociti deve essere evitata in quanto è stata segnalata una grave insufficienza respiratoria.

Dopo terapia sperimentale con dosi elevate di citarabina per il trattamento delle recidive della leucemia è stata segnalata una sindrome da improvvisa insufficienza respiratoria, che è progredita rapidamente ad 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.

È stata riportata neuropatia periferica del motorio e del sensorio dopo consolidamento con dosi elevate di citarabina, daunorubicina e asparaginasi in pazienti adulti affetti da leucemia acuta non linfocitica.

I pazienti trattati con *Citarabina Hospira* 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. L'alopecia totale è stata più comunemente osservata nella terapia con dosaggi elevati rispetto al normale programma terapeutico autorizzato.

La somministrazione di dosi per via endovenosa rapida è accompagnata frequentemente da nausea e talvolta da vomito che si può protrarre anche per alcune ore. Questo problema è generalmente minore qualora si utilizzi la somministrazione per infusione lenta.

La citarabina ha mostrato attività mutagenica e cancerogena negli animali. La possibilità di un effetto simile deve essere tenuta presente quando si programma un trattamento a lungo termine del paziente.

#### **Pazienti pediatrici:**

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

#### **Sodio**

Questo medicinale nella sola concentrazione di 20mg/ml contiene meno di 1 mmol di sodio (2,68 mg) per millilitro.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 ricevuti beta-acetildigossina con regimi chemioterapici contenenti ciclofosfamide, vincristina e prednisone con o senza *Citarabina Hospira* o procarbazine. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state della digossina non appaiono

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 di *K. pneumoniae*. Pertanto nei pazienti in trattamento con citarabina che presentano un'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**

E' possibile un'inibizione dell'efficacia della fluorocitosina durante la terapia con *Citarabina Hospira* 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).

#### **Agenti immunosoppressivi**

A causa dell'azione immunosoppressiva di citarabina, infezioni virali, batteriche, fungine, parassitarie, o saprofiti, in qualsiasi parte del corpo, possono essere associate all'uso di citarabina da sola o in associazione ad altri agenti immunosoppressori a seguito di dosi immunosoppressive che influenzano l'immunità cellulare o umorale. Queste infezioni possono essere lievi, ma possono essere gravi e talvolta fatali.

### **4.6 Fertilità Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Non sono stati condotti studi sull'uso di citarabina nelle donne in gravidanza. *Citarabina Hospira* 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.

Uomini e donne devono utilizzare un contraccettivo efficace durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

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 *Citarabina Hospira* 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. Benchè 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 o sospendere la terapia con *Citarabina Hospira*, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

#### Fertilità:

Gli studi di fertilità per valutare la tossicità riproduttiva di citarabina non sono stati condotti. 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). Dato che citarabina ha un potenziale mutageno, che può provocare un danno cromosomico negli spermatozoi umani, i pazienti maschi sottoposti a trattamento con citarabina e le loro partner devono essere avvertiti di usare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e fino a sei mesi dopo il trattamento.

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

La citarabina non influenza la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a chemioterapia può risultare alterata la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di questa possibilità e consigliati di evitare di svolgere tale attività, se questo si verifica.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati della citarabina sono dose dipendenti. I più comuni sono gli effetti indesiderati gastrointestinali. La citarabina è tossica per il midollo osseo e causa effetti indesiderati ematologici.

Le reazioni avverse riportate sono elencate in tabella 1 in base alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA. Le frequenze sono così definite: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Sepsi, polmonite, infezioni* (immunosoppressione)*,	Molto comune
	Cellulite nel sito di iniezione	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico#	Anemia, anemia megaloblastica, leucopenia, trombocitopenia, reticolocitopenia, insufficienza midollare	Molto Comune
	Alterazioni qualitative della popolazione cellulare del midollo osseo	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, edema allergico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, iperuricemia	Comune
	Diminuzione dell'appetito	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disartria, nistagmo	Comune
	Neuropatia periferica	Non comune

<b>Classificazione sistemi e organi</b>	<b>per</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
		Neurotossicità, neurite, capogiro, cefalea	Non nota
Patologie dell'occhio		Congiuntiviti (può essere associata a rash), congiuntiviti emorragiche reversibili con terapia a dose elevate (fotofobia, bruciore, disturbi visivi, aumentata lacrimazione)	Non nota
		Cheratite	Comune
Patologie cardiache		Aritmia	Molto raro
		Pericardite	Non nota
Patologie vascolari		Tromboflebite	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Polmonite, dispnea, dolore orofaringeo	Non nota
Patologie gastrointestinali		Stomatite, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, infiammazione anale o ulcera anale	Molto Comune
		Disfagia	Comune
		Pneumatosi cistoide intestinale, colite necrotizzante, peritonite	Non comune
		Pancreatite, esofagite, ulcera esofagea,	Non nota
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale	Molto Comune
		Effetti reversibili sul fegato con livelli enzimatici aumentati	Comune
		Disfunzioni epatiche, Ittero	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash cutaneo	Molto Comune
		Effetti indesiderati sulla pelle reversibili, come eritema, dermatite bollosa, orticaria, vasculite, ulcerazioni cutanee	Comune
		Prurito, bruciore dei palmi e sotto i piedi, lentiggine	Non comune
		Idrosadenite eccrina neutrofila	Molto raro
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, pigmentazione,	Non nota

Classificazione sistemi e organi	per	Reazione avversa	Frequenza
		efelidi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e dell'osso		Sindrome da citarabina	Molto comune
		Mialgia, artralgia	Non comune
Patologie renali e urinarie		Disfunzione renale,	Comune
		Danno renale, ritenzione urinaria	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	Molto comune
		Tromboflebite nel sito di iniezione	Comune
		Dolore toracico, reazioni al sito di iniezione (dolore ed infiammazione nel tessuto sottocutaneo)	Non nota
Esami diagnostici		Biopsia del midollo anormale, esame del sangue periferico anormale	Molto comune

\* Infezioni virali, batteriche, micotiche, parassitiche o saprofitiche a qualsiasi localizzazione corporea, possono essere associate all'impiego di *Citarabina Hospira* 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 con esito infausto.

#La gravità delle reazioni avverse a carico del sistema emolinfopoietico 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.

#### **Sindrome da citarabina (Ara-C)(effetto immunoallergico):**

Febbre, mialgia, dolore osseo, occasionalmente dolore toracico, rash maculopapulare, congiuntivite e nausea possono manifestarsi 6-12 ore dalla somministrazione. I corticosteroidi possono essere considerati come profilassi e terapia. Se i sintomi della sindrome sono ritenuti trattabili, dovrebbe essere previsto sia l'impiego di corticosteroidi che la continuazione della terapia con citarabina (vedere paragrafo 4.4).

#### **Effetti collaterali associati a trattamento intratecale**

Il trattamento intratecale con citarabina raramente causa tossicità sistemica. Gli effetti collaterali più frequenti sono nausea, vomito, febbre e mal di testa transitorio; questi effetti sono solitamente modesti e auto-limitanti. Raramente sono stati riportati meningismo, parestesia, paraplegia e convulsioni. La neurotossicità dopo iniezione intratecale di citarabina è stata attribuita ai conservanti, quindi le preparazioni contenenti conservanti non vanno utilizzate.



**Effetti indesiderati dovuti ad un trattamento con dosaggi elevati di citarabina non autorizzati, oltre a quelli visti con dosi convenzionali includono:**

La Citarabina somministrata secondo schemi posologici sperimentali elevati (2-3 g/m<sup>2</sup>) ha provocato tossicità grave a volte fatale a carico del S.N.C., dell'apparato gastrointestinale e dei polmoni (diversi da quella riscontrata con i regimi terapeutici convenzionali).

Le reazioni avverse riportate in associazione alla terapia a dosi elevate (vedere anche paragrafo 4.4) sono 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**

**Tossicità ematologica:**

Vista come pancitopenia profonda che può durare 15-25 giorni con più grave aplasia del midollo osseo che viene osservata a dosi convenzionali.

**Patologie del sistema nervoso:**

Dopo il trattamento con alte dosi di citarabina, vigilanza alterata, disartria, atassia, tremori, nistagmo, cefalea, confusione, sonnolenza, capogiri, convulsioni e coma appaiono nel 8-37% dei pazienti trattati. L'incidenza negli anziani (> 55 anni) potrebbe essere addirittura superiore. Altri fattori predisponenti sono compromissione del fegato e della funzione renale, un precedente trattamento del SNC (ad esempio,

radioterapia) e l'abuso di alcol. Disturbi del SNC sono nella maggioranza dei casi reversibili.

Il rischio di tossicità del SNC aumenta se il trattamento di citarabina somministrata ad alte dosi endovenose è associato con un altro trattamento tossico per il SNC come la radioterapia.

Due pazienti con leucemia acuta non linfocitica dell'adulto hanno sviluppato neuropatia periferica del motorio e del sensorio dopo consolidamento con dosi elevate di citarabina, daunorubicina e asparaginasi. I pazienti trattati con *Citarabina* 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.

**Patologie dell'occhio:**

Sono state descritte lesioni della cornea e congiuntiviti emorragiche. Questi fenomeni possono essere prevenuti o ridotti instillando corticosteroidi in gocce oculari.

**Patologie cardiache:**

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. Dopo terapia sperimentale con dosi elevate di citarabina per il trattamento delle recidive della leucemia è stata segnalata in 16/72 pazienti una sindrome da improvvisa insufficienza respiratoria, che è progredita rapidamente ad edema polmonare e cardiomegalia radiograficamente evidente. L'esito di questa sindrome può essere fatale.

A seguito della terapia con citarabina, sono state segnalate cardiomiopatia e rabdomiolisi. E' stato riportato un caso di anafilassi che ha portato ad arresto cardiopolmonare e si è resa necessaria la rianimazione. Ciò è avvenuto subito dopo la somministrazione endovenosa di citarabina. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Si possono sviluppare segni clinici come quelli presenti nell' edema polmonare/ARDS, in particolare in terapia ad alte dosi. La reazione è probabilmente causata da una lesione capillare alveolare. E' difficile fare una valutazione delle frequenze (indicata come 10-26% in diverse pubblicazioni), in quanto i pazienti di solito sono stati in ricaduta, dove altri fattori possono aver contribuito a questa reazione.

**Patologie gastrointestinali:**

Soprattutto in trattamento con alte dosi di citarabina, reazioni più gravi possono comparire in aggiunta ai sintomi più comuni. Sono state segnalate perforazione intestinale o necrosi dell'ileo. Gli effetti indesiderati gastro-intestinali sono ridotti se citarabina viene somministrata per infusione.

**Patologie epatobiliari:**

Sono stati osservati ascessi epatici, epatomegalia, sindrome di Budd-Chiari (trombosi venosa epatica) e pancreatite dopo terapia con alte dosi.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Rash cutaneo che induce desquamazione.

E' 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 sindrome da improvvisa insufficienza respiratoria, che è progredita rapidamente ad edema polmonare e cardiomegalia radiograficamente evidente; l'esito di questa sindrome può essere fatale.

**Altri:** Azoospermia e amenorrea (vedere il paragrafo 4.6)

**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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto per il sovradosaggio della *Citarabina Hospira*. I consigli per la gestione del sovradosaggio includono: l'interruzione della terapia seguita dal trattamento della conseguente depressione midollare, compresa la trasfusione del sangue intero o delle piastrine e antibiotici, se necessario. Un dosaggio di 4,5 g/m<sup>2</sup> somministrato per 1 ora ogni 12 ore per 12 volte per infusione endovenosa ha determinato un aumento inaccettabile degli effetti tossici irreversibili a carico del S.N.C. e casi di decesso. La citarabina può essere eliminata per emodialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

La Citarabina Hospira (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 della 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.

E' 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.

##### *Farmacologia animale*

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**

La *Citarabina Hospira* è rapidamente metabolizzata e non è efficace se somministrata per via orale in quanto solo il 20% della dose è assorbita dal tratto gastrointestinale. Dopo infusione e.v. 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 e.v. Dopo somministrazione i.m. 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 e.v. Dopo una sola somministrazione e.v., i livelli di citarabina nel liquido cefalorachidiano sono inferiori in confronto a quelli plasmatici. Tuttavia in un paziente, dopo due ore di infusione e.v. 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*

La *Citarabina Hospira* può annullare le risposte immunitarie nell'uomo con scarsa o assente tossicità. E' stata dimostrata la soppressione della risposta anticorpale sia primaria che secondaria alla tossina tetanica e all'antigene VI dell'E. coli. La citarabina ha anche mostrato di inibire le risposte immunitarie cellulo-mediate, 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 citarabina si è osservata una soppressione della risposta immunitaria rilevata dai seguenti parametri: ingresso dei macrofagi nelle skin wounds; 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 del farmaco, la DL<sub>10</sub> risulta superiore a 6.000 mg/m<sup>2</sup>, mentre dopo somministrazioni ripetute ogni 3 ore, suddivise in 8 volte, la DL<sub>10</sub> risulta inferiore e corrisponde ad una dose totale pari a 750 mg/m<sup>2</sup>.

Analogamente, benché una dose totale di 1920 mg/m<sup>2</sup> 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 nel ratto 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 Lista degli eccipienti**

#### Eccipienti:

Sodio cloruro (solo nelle presentazioni contenenti 20 mg/1 mL di citarabina) - NaOH e/o HCl per correggere il pH - Acqua per preparazioni iniettabili q.b.

### **6.2 Incompatibilità**

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.

La *Citarabina Hospira* è incompatibile con eparina, insulina, metotrexato, 5-fluorouracile, nafcillina, oxacillina, penicillina G, metilprednisolone sodio succinato, vitamine del gruppo B, carbenicillina sodica, cefalotina sodica, gentamicina solfato e idrocortisone sodio succinato.

### 6.3 Validità

A confezionamento integro: 3 anni.

La *Citarabina Hospira* può essere diluita in acqua per preparazioni iniettabili sterili, in Glucosio o in soluzione fisiologica. Le Infusioni approntate per l'uso in maniera asettica devono essere impiegate immediatamente, in alternativa, possono essere conservate 24 ore tra 2°C e 8°C, lontano dalla luce.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al di sotto di 25°C al riparo dalla luce.

ATTENZIONE: Il prodotto non contiene conservanti. Dopo l'uso va gettato anche se utilizzato solo parzialmente.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flaconcino, chiusura tipo West, sigillo di alluminio con cappuccio di plastica "flip-off".

*Citarabina Hospira* 100mg/mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 1 mL

*Citarabina Hospira* 100mg/mL Soluzione Iniettabile – 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 1 mL

*Citarabina Hospira* 500mg/5mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 5 mL

*Citarabina Hospira* 500mg/5mL Soluzione Iniettabile – 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 5mL

*Citarabina Hospira* 1 g/10mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 10 mL

*Citarabina Hospira* 2 g/20mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 20 mL

*Citarabina Hospira* 100mg/5mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 5 mL

*Citarabina Hospira* 100mg/5mL Soluzione Iniettabile – 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 5mL

*Citarabina Hospira* 1 g/50mL Soluzione Iniettabile - flacone (Onco-Tain®) da 50 mL

### 6.6 Istruzioni per l'uso

#### Linee guida per la manipolazione dei farmaci citotossici

#### **Somministrazione**

Deve essere somministrato solo sotto la diretta supervisione di un medico con esperienza nell'uso dei farmaci citostatici.

Preparazione (linee-guida):

- 1) I farmaci chemioterapici vanno approntati per l'uso solo da professionisti esperti nella loro manipolazione.
- 2) Le operazioni come la ricostituzione della polvere e il trasferimento nelle siringhe devono essere condotte solo in adatte aree appositamente designate (preferibilmente sotto cappa a flusso laminare adeguata per trattare composti citotossici).
- 3) Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto da camici, guanti e occhiali di sicurezza.
- 4) Il personale femminile in stato di gravidanza non deve maneggiare queste sostanze.

#### **Contaminazione**

- a) In caso di contatto accidentale con la cute o gli occhi, la zona deve essere lavata abbondantemente con acqua o salina normale. Per curare la momentanea

irritazione della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. Consultare lo specialista in caso di contatto accidentale con gli occhi.

- b) In caso di spandimento, gli operatori dovrebbero indossare guanti e raccogliere la soluzione con una spugna tenuta nella zona di lavoro appositamente per questo scopo. Lavare la superficie due volte con acqua. Riporre la soluzione, la spugna e il materiale inquinato in una busta di plastica e sigillarla.

### **Eliminazione**

Le siringhe, il contenitore, il materiale assorbente, la soluzione e altro materiale contaminato vanno riposti in una busta di plastica doppia o in altri contenitori impermeabili e quindi incenerita a 1000°C.

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

Hospira Italia S.r.l.

Via Orazio, 20/22 - 80122 Napoli

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

A.I.C. n. 034164 071 - *Citarabina Hospira* 100mg/5 mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 5 mL

A.I.C. n. 034164 083 - *Citarabina Hospira* 100mg/5 mL Soluzione Iniettabile - 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 5 mL

A.I.C. n. 034164 095 - *Citarabina Hospira* 1 g/50 mL Soluzione Iniettabile - flacone (Onco-Tain®) da 50 mL

A.I.C. n. 034164 018 - *Citarabina Hospira* 100mg/1 mL Soluzione Iniettabile - 1 flaconcino (Onco-Tain®) da 1 mL

A.I.C. n. 034164 020 - *Citarabina Hospira* 100mg/1 mL Soluzione Iniettabile - 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 1 mL

A.I.C. n. 034164 032 - *Citarabina Hospira* 500mg/5 mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 5 mL

A.I.C. n. 034164 044 - *Citarabina Hospira* 500mg/5mL Soluzione Iniettabile - 5 flaconcini (Onco-Tain®) da 5 mL

A.I.C. n. 034164 057 - *Citarabina Hospira* 1 g/10mL Soluzione Iniettabile - 1 flaconcino (Onco-Tain®) da 10 mL

A.I.C. n. 034164 069 - *Citarabina Hospira* 2 g/20mL Soluzione Iniettabile - flaconcino (Onco-Tain®) da 20 mL

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

Maggio 2000

### **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**