

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Citarabina Accord 100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml contiene 100 mg di citarabina.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 100 mg di citarabina.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 500 mg di citarabina.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 1 g di citarabina.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 2 g di citarabina.

Ogni flaconcino da 40 ml contiene 4 g di citarabina

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 5 g di citarabina

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile o per infusione.

Il prodotto è una soluzione limpida, incolore, praticamente priva di particelle.

pH: 7,0-9,5

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Per indurre la remissione nella leucemia mieloide acuta negli adulti e per altre forme di leucemie acute dell'adulto e del bambino.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

Il trattamento con citarabina deve essere iniziato da, o deve svolgersi con la consultazione di un medico con particolare esperienza nel trattamento con citostatici. Possono essere date solo raccomandazioni generali poiché la leucemia acuta è quasi esclusivamente trattata con associazioni di citostatici.

Raccomandazioni sul dosaggio possono essere fatte in accordo al peso corporeo (mg/kg) o in accordo all'area di superficie corporea (BSA, mg/m<sup>2</sup>).

Le raccomandazioni posologiche possono essere convertite da quelle in termini di peso corporeo a quelle relative all'area di superficie corporea per mezzo di nomogrammi.

### *1. Induzione della remissione:*

Il dosaggio di induzione della terapia e lo schema di trattamento variano a seconda del regime utilizzato.

#### a) Trattamento continuo:

I seguenti regimi di dosaggio sono stati utilizzati per il trattamento continuo nell'induzione della remissione.

i) Iniezione rapida –una dose iniziale pari a 2 mg/kg/die è adeguata. Somministrare per 10 giorni. Effettuare giornalmente i conteggi ematici. Nel caso in cui non si osservi alcun effetto antileucemico e non sia evidente alcuna tossicità, aumentare la dose a 4 mg/kg/die e mantenerla fino a quando è evidente la risposta terapeutica o la tossicità. Per quasi tutti i pazienti queste dosi possono risultare tossiche.

ii) Possono essere somministrati 0,5–1,0 mg/kg/die in infusione della durata fino a 24 ore. I risultati delle infusioni della durata di un'ora sono stati soddisfacenti per la maggior parte dei pazienti. Dopo 10 giorni, questa dose giornaliera iniziale può essere incrementata a 2 mg/kg/die a seconda della tossicità. Continuare fino alla comparsa di tossicità o fino a quando si verifica la remissione.

#### b) Trattamento intermittente:

I seguenti regimi di dose sono stati utilizzati per il trattamento intermittente in induzione della remissione.

i) In ciascuno dei cinque giorni consecutivi sono somministrati per via endovenosa 3-5 mg/kg/die. Dopo un periodo di riposo di 2-9 giorni, viene somministrato un ulteriore ciclo. Continuare fino alla comparsa di una risposta o di tossicità.

È stato riferito che la prima evidenza di miglioramento midollare si verifica 7-64 giorni (media di 28 giorni) dopo l'inizio della terapia.

In generale, se un paziente non manifesta né tossicità né remissione dopo un adeguato periodo di prova, è giustificato somministrare con cautela dosi più elevate. Normalmente, i pazienti hanno dimostrato di tollerare dosi più elevate quando somministrate mediante iniezione endovenosa rapida, rispetto all'infusione lenta. Questa differenza è dovuta al rapido metabolismo della citarabina e alla conseguente breve durata d'azione della dose elevata.

ii) Citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup>/24 ore è stata utilizzata come infusione continua per 5-7 giorni da sola o in associazione con altri agenti citostatici compresa, per esempio, un'antraciclina. Cicli addizionali possono essere somministrati a intervalli di 2-4 settimane, fino al raggiungimento della remissione o di tossicità non tollerabile.

### *2. Terapia di mantenimento:*

Il dosaggio di mantenimento e lo schema variano a seconda del regime utilizzato.

I seguenti regimi di dosaggio sono stati utilizzati per il trattamento continuo nell'induzione della remissione.

i) Le remissioni, che sono state indotte dalla citarabina o da altri medicinali, possono essere mantenute mediante iniezione endovenosa o sottocutanea di 1 mg/kg una o due volte alla settimana.

ii) Citarabina è stata somministrata anche in dosi di 100-200 mg/m<sup>2</sup>, come infusione continua per 5 giorni ad intervalli mensili come monoterapia o in associazione con altri citostatici.

#### Dosaggi elevati:

Citarabina è somministrata a **2-3 g/m<sup>2</sup>** sotto stretto controllo medico, in monoterapia o in associazione con altri citostatici, come infusione endovenosa, per 1-3 ore ogni 12 ore per 2-6 giorni (totale di 12 dosi per ciclo). Non deve essere superata una dose totale di trattamento di 36 g/m<sup>2</sup>. La frequenza di cicli di trattamento dipende dalla risposta al trattamento e dalla tossicità ematologica e non ematologica. Fare riferimento anche alle precauzioni per i requisiti di interruzione del trattamento.

#### Pazienti pediatrici:

Non è stata stabilita la sicurezza negli infanti.

#### Pazienti con compromissione epatica e renale:

Pazienti con compromissione della funzione epatica o renale: il dosaggio deve essere ridotto.

La citarabina può essere dializzata. Quindi la citarabina non deve essere somministrata immediatamente prima o dopo una dialisi.

#### Pazienti anziani:

La terapia con dosaggio elevato nei pazienti di età superiore ai 60 anni deve essere somministrata solo dopo un'attenta valutazione rischio beneficio.

#### Modo di somministrazione:

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

Citarabina iniettabile è intesa per infusione o iniezione endovenosa o iniezione sottocutanea.

L'iniezione sottocutanea è generalmente ben tollerata, e può essere raccomandata quando viene utilizzata nella terapia di mantenimento.

Citarabina 100 mg/ml non deve essere somministrata per via intratecale.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla citarabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di citarabina iniettabile.

Anemia, leucopenia e trombocitopenia di eziologia non maligna (ad esempio aplasia del midollo osseo), salvo nei casi in cui il medico ritenga che questa terapia sia la migliore alternativa per il paziente.

Encefalopatie degenerative e tossiche, soprattutto dopo l'uso di metotrexato o il trattamento con radiazioni ionizzanti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Pazienti pediatrici

La sicurezza di questo medicinale non è stata stabilita negli infanti.

##### Avvertenze:

La citarabina è un potente mielosoppressore. La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con preesistente depressione midollare indotta da farmaci. I pazienti trattati con questo medicinale devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica e, durante la terapia d'induzione, deve essere effettuato giornalmente il conteggio dei globuli bianchi e delle piastrine. Esami del midollo osseo devono essere effettuati di frequente 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 secondarie dovute a trombocitopenia).

Sono state riportate reazioni anafilattiche in seguito a trattamento con citarabina. È stato segnalato un caso di anafilassi che ha portato ad arresto cardiopolmonare acuto e per il quale è stata necessaria la rianimazione del paziente. Questo evento si è verificato subito dopo la somministrazione endovenosa di citarabina.

Citarabina somministrata secondo schemi posologici sperimentali ha provocato tossicità grave e a volte fatale a carico del SNC, dell'apparato gastrointestinale e dei polmoni (diversa da quella riscontrata con i regimi terapeutici convenzionali di citarabina). Queste reazioni comprendono: tossicità corneale reversibile, disfunzioni cerebrali e cerebellari usualmente reversibili, sonnolenza, convulsioni, grave ulcerazione gastrointestinale compresa la pneumatosi cistoide intestinale esitante in peritonite, sepsi e ascessi epatici ed edema polmonare.

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.

##### Precauzioni:

I pazienti che ricevono citarabina devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica. Devono essere effettuati frequentemente i conteggi delle piastrine e dei globuli bianchi. La terapia deve essere sospesa o modificata quando la depressione midollare indotta dal farmaco comporta una conta piastrinica al di sotto di 50.000 mm<sup>3</sup> o una conta di leucociti polimorfonucleati 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 i valori più bassi dopo intervalli liberi dal farmaco di cinque-sette giorni. Se indicato, il trattamento può essere ripreso quando si manifestano segni precisi di recupero dell'attività midollare (in esami successivi del midollo osseo). Si può perdere il controllo della malattia per quei pazienti ai quali è stata sospesa la somministrazione del farmaco fino a quando non si raggiungono valori ematici periferici 'normali'.

E' 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 dosi elevate di citarabina devono essere osservati per la neuropatia, dal momento che possono essere necessarie variazioni dello schema posologico per evitare l'insorgenza di disturbi neurologici irreversibili.

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

In seguito a somministrazione endovenosa rapida, i pazienti sono frequentemente affetti da nausea e vomito che si possono protrarre anche per alcune ore. Questo problema è generalmente minore quando il medicinale viene somministrato per infusione.

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 AML in seguito alla somministrazione intratecale ed endovenosa di dosi convenzionali di citarabina in associazione ad altri medicinali.

#### Pazienti con compromissione epatica pre-esistente

Sia la funzione epatica che renale devono essere monitorate durante la terapia con citarabina. Nei pazienti con pre-esistente insufficienza epatica la citarabina deve essere somministrata solo con la massima cautela.

Controlli periodici della attività del midollo osseo e della funzionalità epatica e renale devono essere effettuati in pazienti in trattamento con citarabina.

Come altri farmaci citotossici, la citarabina può indurre iperuricemia secondaria alla rapida lisi delle cellule neoplastiche. Il medico deve monitorare i livelli ematici di acido urico del paziente ed essere pronto ad instaurare le misure di supporto e farmacologiche che possono rendersi necessarie per controllare questo problema.

#### Vaccini/Effetti immunosoppressori/Aumentata sensibilità alle infezioni.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi-attenuati in pazienti immunocompromessi dagli agenti chemioterapici, compresa la citarabina, può provocare 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.

#### Dosi alte

Il rischio di effetti indesiderati 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.

Casi di cardiomiopatia con successivo decesso sono stati riportati dopo terapia sperimentale con dosi elevate di citarabina in associazione con ciclofosfamide quando viene utilizzata in preparazione al trapianto di midollo osseo.

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

#### 5-fluorocitosina

La 5-fluorocitosina non deve essere somministrata con citarabina, perché è stato dimostrato che l'efficacia terapeutica della 5-fluorocitosina viene abolita durante questa terapia.

#### Digossina

Diminuzioni reversibili delle concentrazioni plasmatiche allo steady-state della digossina e dell'escrezione del glicoside renale sono state osservate in pazienti ricevanti beta-acetildigossina con regimi chemioterapici contenenti ciclofosfamide, vincristina e prednisone con o senza citarabina o procarbazine. Le concentrazioni plasmatiche di digossina allo steady-state non apparivano cambiate. Pertanto, può essere indicato il monitoraggio dei livelli plasmatici di digossina nei pazienti in trattamento con simili regimi di chemioterapia. L'impiego della digossina in questi pazienti può essere considerato come un'alternativa.

#### Gentamicina

Uno studio di interazione *in vitro* tra la gentamicina e la citarabina ha dimostrato un antagonismo correlato alla citarabina nella suscettibilità dei ceppi *K. pneumoniae*. Nei pazienti trattati con citarabina che ricevono la gentamicina per un'infezione da *K. pneumoniae*, l'assenza di una pronta risposta terapeutica può indicare la necessità di una rivalutazione della terapia antibatterica.

#### Uso di citarabina da sola o in associazione ad altri agenti immunosoppressori

A causa dell'azione immunosoppressiva di citarabina iniettabile, 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

La citarabina è nota avere azione teratogena in alcune specie animali. L'uso di citarabina in donne in gravidanza, o che possono diventarlo, deve essere effettuato soltanto dopo aver preso in considerazione i potenziali benefici e rischi. Le donne devono fare uso di metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

### Allattamento

Questo medicinale non deve essere normalmente somministrato a pazienti che sono in gravidanza o alle madri che allattano al seno.

### 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 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 influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ciononostante, nei pazienti che ricevono la chemioterapia può risultare 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

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati in associazione con la terapia con citarabina:

Le frequenze sono definite utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Gli effetti indesiderati causati dalla citarabina sono dose-dipendenti. I più comuni sono effetti indesiderati gastrointestinali. La citarabina è tossica per il midollo osseo e provoca effetti indesiderati ematologici.

Infezioni e infestazioni:

Non comune: Sepsi (immunosoppressione), cellulite nel sito di iniezione

Non nota: Polmonite, ascesso epatico

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Non comune: Lentigo

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: Anemia, megaloblastosi, leucopenia, trombocitopenia.

Non nota: Reticolocitopenia.

La gravità di queste reazioni è dipendente dalla dose e dallo schema posologico. Possono presentarsi variazioni della morfologia delle cellule del midollo osseo e degli strisci periferici.

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: Anafilassi.

Non nota: Edema allergico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: Anoressia, iperuricemia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: A dosi elevate, influenza cerebellare o cerebrale con deterioramento del livello di coscienza, disartria, nistagmo.

Non comune: Cefalea, neuropatia periferica

Non nota: Neurotossicità, neuriti, capogiri

Patologie dell'occhio:

Comune: Congiuntivite emorragica reversibile (fotofobia, bruciore, disturbo visivo, aumentata lacrimazione), cheratite.

Non nota: Congiuntivite (può essere associata a rash).

Patologie cardiache:

Non comune: Pericardite.

Molto raro: Aritmia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Polmonite, dispnea, mal di gola.

Patologie gastrointestinali:

Comune: Disfagia, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, infiammazione o ulcerazione orale/ anale.

Non comune: Esofagite, ulcerazione esofagea, pneumatosi cistoide intestinale, colite necrotizzante, peritonite.

Non nota: Pancreatite.



Patologie epatobiliari:

Comune: Effetti reversibili sul fegato con aumento dei livelli enzimatici.

Non comune: Ittero.

Non nota: Disfunzione epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: Effetti indesiderati reversibili alla pelle, come eritema, dermatite bollosa, orticaria, vasculite, alopecia.

Non comune: Ulcerazione cutanea, prurito, dolore bruciante ai palmi delle mani e alle piante dei piedi.

Molto raro: Idradenite eccrina neutrofila.

Non nota: Efelidi, rash cutaneo.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Non comune: Mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie:

Comune: Compromissione renale, ritenzione urinaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: Febbre, tromboflebite nella sede di iniezione.

Non comune: Dolore toracico.

Sindrome da citarabina (Ara-C) (Effetto immunoallergico):

6-12 ore dopo l'inizio della terapia possono verificarsi febbre, mialgia, dolore osseo, occasionalmente dolore toracico, esantema, congiuntivite e nausea. Si può considerare la somministrazione di corticosteroidi come profilassi e terapia. Se i corticosteroidi sono efficaci, è possibile continuare la terapia con la citarabina.

Effetti indesiderati dovuti ad un trattamento con dosi elevate di citarabina, oltre a quelli visti con dosi convenzionali includono:

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.*

Infezioni ed infestazioni: Sepsi, ascesso epatico.

Patologie del sistema nervoso:

In seguito al trattamento con citarabina a dosi elevate, nell'8-37% dei pazienti trattati si manifestano sintomi di disfunzioni cerebrali o cerebellari, come alterazioni della personalità, lucidità alterata, disartria, atassia, tremore, nistagmo, cefalea, confusione, sonnolenza, capogiri, coma, convulsioni, ecc. In seguito a terapia con dosi elevate sono state anche segnalate neuropatie periferiche motorie e sensorie. L'incidenza negli anziani (>55 anni) può essere superiore. Altri fattori predisponenti sono la compromissione della funzionalità epatica e renale, il precedente trattamento del SNC (ad es. radioterapia) e l'abuso di alcol. Nella maggior parte dei casi le alterazioni a carico del SNC sono reversibili.

Il rischio di tossicità a carico del SNC aumenta se il trattamento con citarabina–sommministrato ad alte dosi per via endovenosa – è associato con un altro trattamento tossico per il SNC, come la radioterapia o ad alte dosi.

Tossicità corneale e congiuntivale:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash cutaneo che induce desquamazione, alopecia.

Infezioni virali, batteriche, micotiche, parassitiche o saprofitiche, a qualsiasi localizzazione corporea, possono essere associate all'uso di citarabina da sola o in combinazione con altri agenti immunosoppressivi, in seguito alla somministrazione di dosi che influenzano l'immunità cellulare o umorale. Queste infezioni possono essere lievi, ma anche gravi.

È stata descritta una sindrome da citarabina. E' caratterizzata da febbre, mialgia, dolore osseo, occasionalmente dolore toracico, rash maculopapulare, congiuntivite e malessere. Usualmente si manifesta dopo 6-12 ore dalla somministrazione del medicinale. La somministrazione di corticosteroidi è risultata efficace nel trattamento o nella prevenzione di questa sindrome. Se i sintomi della sindrome sono sufficientemente gravi da richiedere trattamento, dovrebbe essere previsto sia l'impiego dei corticosteroidi che la continuazione della terapia con citarabina.

Patologie gastrointestinali:

Particolarmente nel trattamento con dosi elevate di citarabina, oltre ai sintomi comuni, possono verificarsi reazioni più gravi. Sono state segnalate perforazione o necrosi intestinale con ileo e peritonite.

Dopo la terapia a dosi elevate sono stati osservati ascessi epatici, epatomegalia, sindrome di Budd-Chiari (trombosi venosa epatica) e pancreatite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Possono svilupparsi segni clinici simili a quelli presenti nell'edema polmonare/nella ARDS, soprattutto nella terapia a dosi elevate. La reazione è probabilmente causata da una lesione capillare alveolare. È difficile effettuare una valutazione della frequenza (indicata pari a 10-26% in diverse pubblicazioni), perché in genere i pazienti hanno una ricaduta, dove altri fattori possono contribuire a questa reazione.

Altri:

Dopo la terapia con citarabina, sono state segnalate cardiomiopatia e rabdomiolisi. È stato segnalato un caso di anafilassi che ha portato ad arresto cardiopolmonare per il quale è stata necessaria la rianimazione. Questo evento si è verificato subito dopo la somministrazione endovenosa di citarabina.

Gli effetti indesiderati gastrointestinali sono ridotti se la citarabina viene somministrata come infusione. Si raccomanda l'uso di glucocorticoidi locali quale profilassi della congiuntivite emorragica.

Amenorrea e azospermia (vedere paragrafo 4.6)

L'uso intratecale di citarabina non è raccomandato; tuttavia, con questo tipo di uso sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati. Reazioni sistemiche previste:

mielosoppressione, nausea, vomito. Occasionalmente, è stata riferita grave mielotossicità persino con conseguente quadriplegia e paralisi, encefalopatia necrotizzante, cecità e altre neurotossicità isolate.

#### 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 di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 4.9 Sovradosaggio

Nessun antidoto specifico. I consigli per la gestione in caso di sovradosaggio includono: interrompere la terapia, in seguito trattare la mielodepressione risultante includendo trasfusioni di sangue intero o di piastrine e, se richiesto, gli antibiotici. Un dosaggio di 4,5 g/m<sup>2</sup> per infusione endovenosa somministrato in un'ora ogni 12 ore per 12 volte induce una tossicità del sistema nervoso centrale irreversibile e fatale.

La citarabina può essere eliminata tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analogo della pirimidina

CodiceATC: L01BC01

La citarabina, un analogo nucleotidico della pirimidina, è un agente antineoplastico, che inibisce la sintesi dell'acido desossiribonucleico in particolare nella fase S del ciclo cellulare. Possiede anche proprietà antivirali e immunosoppressive. Studi dettagliati sul meccanismo di citotossicità *in vitro* suggeriscono che l'azione primaria della citarabina è l'inibizione della sintesi della deossicitidina attraverso il suo metabolita attivo trifosfato, arabinofuranosil citosina trifosfato ARA-CTP, anche se probabilmente anche l'inibizione delle chinasi citidiliche e l'incorporazione del composto in acidi nucleici svolge un ruolo nelle sue azioni citostatiche e citocide.

Alti regimi di dosi di citarabina possono superare la resistenza delle cellule leucemiche che non rispondono più alle dosi convenzionali. Diversi meccanismi sembrano essere coinvolti in questa resistenza:

Aumento della quantità di substrato

Aumento del gruppo intracellulare di ARA-CTP, poiché c'è una correlazione positiva tra la ritenzione cellulare di ARA-CTP e la percentuale di cellule in fase S.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La citarabina è deaminata ad arabinofuranosiluracile nel fegato e nei reni. Dopo la somministrazione endovenosa nell'uomo, solo il 5,8% delle dosi somministrate viene escreto immutato nelle urine entro 12-24 ore, mentre il 90% della dose viene escreto come prodotto inattivo deaminato, uracile arabinofuranosil (ARA-U). La citarabina risulta metabolizzata rapidamente, principalmente dal fegato e forse dal rene. Dopo somministrazione di singole dosi elevate per via endovenosa, i livelli plasmatici scendono a livelli non misurabili entro 15 minuti nella maggior parte dei pazienti. In alcuni pazienti è presente farmaco circolante dimostrabile già 5 minuti dopo l'iniezione. L'emivita del farmaco è di 10 minuti.

Citarabina ad alte dosi raggiunge livelli plasmatici di picco 200 volte maggiori di quelli osservati con il regime posologico convenzionale. Il picco di metabolita inattivo ARA-U, con il regime ad alte dosi, è stato osservato dopo soli 15 minuti. La clearance renale è più lenta con citarabina ad alte dosi rispetto a quella con citarabina alla dose convenzionale. I livelli raggiunti nel liquido cerebrospinale (CSF) dopo infusione endovenosa di alte dosi di 1-3 g/m<sup>2</sup> di citarabina, sono circa 100-300 nanogrammi/ml.

Il picco dei livelli plasmatici raggiunti è circa 20-60 minuti dopo l'applicazione sottocutanea. A dosi comparabili, sono significativamente inferiori dei livelli plasmatici raggiunti dopo somministrazione per via endovenosa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono disponibili dati preclinici di rilievo per il medico prescrittore che sono aggiuntivi a quelli già inclusi negli altri paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Macrogol 400  
Trometamolo (per regolare il pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Incompatibilità con: carbenicillina sodica, cefalotina sodica, gentamicina solfato, eparina sodica, idrocortisone sodio succinato, insulina regolare, metotressato, 5-fluorouracile, nafcillina sodica, oxacillina sodica, penicillina G sodica (benzilpenicillina), metil-prednisolone sodio succinato e prednisolone succinato.

Tuttavia, l'incompatibilità dipende da diversi fattori (ad esempio, le concentrazioni del farmaco, diluenti specifici utilizzati, il pH risultante, temperatura). Devono essere consultati riferimenti specifici per informazioni sulla compatibilità specifica.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Stabilità in uso:

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata in soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9% p/v) e di destrosio (5% p/v) per un massimo di 24 ore a temperatura inferiore a 25°C e fino a 72 ore alla temperatura da 2 a 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere 24 ore alla temperatura da 2 a 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3

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

Per 1 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo I da 2 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 13 mm e sigillo flip-off di alluminio blu trasparente o blu-azzurro di 13 mm.

Per 5 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro tubolare trasparente di Tipo I da 5 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo flip-off di alluminio blu trasparente o blu-azzurro di 20 mm.

Per 10 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro tubolare trasparente di Tipo I da 10 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo flip-off di alluminio blu trasparente o blu-azzurro di 20 mm.

Per 20 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo I da 20 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo flip-off di alluminio blu-azzurro di 20 mm.

Per 40 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo I da 50 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo flip-off di alluminio blu-azzurro di 20 mm.

Per 50 ml,

La soluzione iniettabile è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo I da 50 ml, chiuso con un tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo flip-off di alluminio viola di 20 mm.

#### Dimensioni delle confezioni

1 flaconcino da 1 ml, 5 flaconcini da 1 ml  
1 flaconcino da 5 ml, 5 flaconcini da 5 ml  
1 flaconcino da 10 ml  
1 flaconcino da 20 ml  
1 flaconcino da 40 ml  
1 flaconcino da 50 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Solo monouso.

Se la soluzione sembra di colore alterato o contiene particelle visibili, deve essere eliminata.

Una volta aperto, il contenuto di ciascun flaconcino deve essere usato immediatamente. Gettare il prodotto inutilizzato.

I fluidi di infusione comunemente utilizzati per citarabina (vedere paragrafo 6.3) sono acqua per preparazioni iniettabili, soluzione salina allo 0,9% p/v o destrosio al 5% p/v. La citarabina iniettabile non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

#### Linee guida sulla manipolazione dei citotossici

##### **Somministrazione:**

Deve essere somministrata da, o sotto la diretta supervisione di un medico qualificato esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il cancro.

##### **Preparazione:**

- Gli agenti chemioterapici devono essere preparati per la somministrazione solo da professionisti addestrati per l'utilizzo sicuro della preparazione.
- Operazioni come la diluizione ed il trasferimento nella siringa devono essere eseguite solo nell'area appropriata.
- Il personale che esegue queste procedure deve essere adeguatamente protetto con camice, guanti e occhiali.
- Il personale in gravidanza è avvisato di non manipolare i chemioterapici.

##### **Smaltimento e contaminazione:**

Il prodotto o qualsiasi materiale di scarto non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Per distruggere, mettere in una sacca/contenitore per lo smaltimento dei materiali di scarto ad alto rischio (per citotossici) e incenerire a 1100°C.

In caso di dispersione, limitare l'accesso all'area affetta e indossare le attrezzature protettive appropriate, compresi guanti e occhiali di sicurezza. Limitare la diffusione e pulire l'area con carta/materiale assorbente. Le dispersioni possono essere inoltre trattate con ipoclorito di sodio al 5%. L'area della dispersione deve essere pulita con abbondanti quantità d'acqua. Mettere il materiale contaminato in una sacca/contenitore a tenuta stagna per lo smaltimento dei citotossici e incenerire a 1100°C.

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

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Regno Unito

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

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 1 ml –  
AIC nr.: 042356016

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 5 flaconcini in vetro da 1 ml –  
AIC nr.: 042356028

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 5 ml –  
AIC nr.: 042356030

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 5 flaconcini in vetro da 5 ml –  
AIC nr.: 042356042

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 10 ml –  
AIC nr.: 042356055

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 20 ml –  
AIC nr.: 042356067

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 40 ml –  
AIC nr.: 042356079

“100 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 50 ml –  
AIC nr.: 042356081

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

Data della prima autorizzazione: Luglio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco