

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CITARABINA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV, SC, IT o infusión IV
Fortaleza:	100 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 1, 5 ó 10 mL. Estuche por 10 ó 25 bulbos de vidrio incoloro con 1, 5 ó 10 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS.
Número de Registro Sanitario:	M-16-167-L01
Fecha de Inscripción:	23 de septiembre de 2016.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Citarabina	100, 0 mg
Fosfato de sodio monobásico anhidro	
Fosfato de sodio dibásico anhidro	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar y transportar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Inducción de remisiones de leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas, leucemia mielocítica crónica; linfoma linfoblástico, fase blástica de leucemia granulocítica crónica

Profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea (mediante inyección intratecal). Enfermedad Hodgkin y Linfoma no Hodgkin en niños.

Tratamiento del síndrome mielodisplásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la citarabina. Lactancia.

La citarabina no debe administrarse cuando el paciente presente varicela o la haya presentado recientemente, o si presenta herpes zoster ya que puede ocasionar enfermedad generalizada grave.

Precauciones:

Lactancia Materna: no se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco. Carcinogenicidad: grupo de riesgo 3.

Los efectos depresores de la médula ósea de la citarabina pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones, retardo en la cicatrización y hemorragia gingival.

Deben ser cuidadosamente monitoreados los recuentos hemáticos. Si el recuento de leucocitos arroja CAN menor que 1 000 células/mm³ y las plaquetas están por debajo de 50 000 células/mm³, el tratamiento debe ser interrumpido. Los valores pueden continuar bajando aún después de que la administración de citarabina sea suspendida. El tratamiento puede reiniciarse cuando existen signos evidentes de recuperación de la médula ósea.

Cuando se administran de forma rápida altas dosis por vía IV, los pacientes pueden presentar náusea y vómito durante algunas horas después de la inyección; este problema se presenta en forma menos severa cuando se administra por infusión.

Cuando la citarabina se administra por inyección intravenosa rápida es menor la depresión hematológica y se toleran mejor las dosis altas en comparación con la infusión intravenosa lenta, aunque, las náuseas y vómitos pueden ser más severos y más persistentes.

Para utilizar la vía intratecal no se deben utilizar diluyentes que contengan conservadores (alcohol bencílico).

Durante la administración de citarabina debe ingerirse líquidos en abundancia, para ayudar a la excreción del ácido úrico.

En pacientes con enfermedad hepática previa se deberán suministrar dosis menores de citosina, ya que en el hígado ocurre el proceso de detoxificación de este medicamento.

Cuando tiene lugar una lisis celular rápida, se deben tomar las debidas precauciones para evitar hiperuricemia y/o hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico. La neurotoxicidad está asociada con los tratamientos de altas dosis y pueden presentarse como: toxicidad cerebelar aguda o puede ser severa con convulsiones y/o coma, incluso suele ser retardada, hasta 3-8 días después que el tratamiento haya comenzado. El riesgo de toxicidad cerebelar se incrementa cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 60 mL/min, edad mayor de 50 años, lesión preexistente del SNC y niveles de fosfatasa alcalina mayor que 3 veces el límite superior normal.

La conjuntivitis es prevenida y tratada con gotas de solución salina y/o corticosteroides. Como profilaxis, las gotas oculares deben comenzarse de 6 a 12 h antes de iniciar el tratamiento con la citarabina, y continuar hasta 24 h después de haber finalizado esta.

El término de altas dosis se define como dosis IV de 2 a 3 g/m²/dosis, cada 12-24 h, por 4-12 dosis o de 36 g/m² en monoterapia, generalmente combinado con otros agentes utilizados en tratamientos con altas dosis de quimioterapia. Puede presentarse el llamado "síndrome de la citarabina" que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, dolor torácico, rash maculopapular, astenia y conjuntivitis, puede ocurrir de 6 a 12 h después de la administración de la citarabina. Puede ser tratado de manera eficaz con corticosteroides.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Durante la administración de citarabina debe ingerirse líquidos en abundancia, para ayudar a la excreción del ácido úrico.

Las diluciones con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 % deben utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Las soluciones que desarrollen una pequeña turbidez deben ser descartadas.

Las soluciones para uso intratecal deben ser usadas inmediatamente después de su preparación.

En caso de rotura o derrame de la solución se recomienda utilizar hipoclorito de sodio al 5 % como agente neutralizante.

Efectos indeseables:

Frecuentes: depresión de la médula ósea que se manifiesta con leucopenia, principalmente neutropenia (bifásica con primer nadir entre 7 y 9 días y el segundo, entre 15 y 24 días), trombocitopenia (nadir entre 12 y 15 días), anemia y megaloblastosis.

La severidad de las reacciones estará en dependencia de la dosis y el tipo de esquema. Anorexia, náusea, vómito, diarrea, inflamación y ulceración oral, anal e intestinal, disfunción hepática y renal. Las náuseas y vómitos son más frecuentes con la administración IV rápida que con los regímenes infusionales.

Ocasionales: sepsis, neumonía, celulitis en el sitio de la inyección, ulceración de la piel, retención urinaria, toxicidad neurológica (más frecuente con altas dosis o con la administración intratecal), ulceración esofágica, esofagitis, dolor torácico, pericarditis, necrosis intestinal, dolor abdominal, pancreatitis, vértigos (como manifestación de una toxicidad cerebelar generalmente asociada con altas dosis), hiperuricemia, alopecia, edema alérgico, prurito, urticaria y cefalea (más frecuente luego de la administración intratecal).

Raras: aracnoiditis química, paroplejía transitoria, neuropatía periférica, reacción anafilactoide tipo I, toxicidad corneal, conjuntivitis hemorrágica, entre otros. Se ha descrito el síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, rash maculopapular, conjuntivitis y astenia.

Nota: se han descrito eventos adversos que están relacionados con la vía de administración intratecal, entre las que se destacan: parálisis de nervios accesorios, fiebre, leucoencefalopatía necrotizante (generalmente asociada con irradiación craneal concurrente, asociación con metotrexato e hidrocortisona intratecal), neurotoxicidad, paroplejía, disfagia, náusea, vómitos, ceguera, diplopía, tos, ronquera y afonía.

Posología y modo de administración:

Se recomienda que los pacientes que reciben citarabina estén hospitalizados y bajo la supervisión de un médico experimentado en tratamiento con citostáticos.

El tratamiento debe suspenderse cuando la depresión medular se manifiesta con conteo plaquetario menor de 50 000 o leucocitos menor de 1 000 m^3 . Los valores pueden continuar bajando aún después que la administración del medicamento sea suspendida y después de intervalos de 12 a 24 días libres de administración.

El tratamiento puede reiniciarse cuando hay signos evidentes de recuperación de la médula ósea.

Las dosis más comúnmente usadas son las siguientes:

Infusión continua: 2 a 3 mg/kg o 100 mg/m² cada 12 h durante 7 días.

Mantenimiento: 100 mg/m² IV, 2 veces al día por 5 días mensualmente.

Dosis altas: 3 g/m² en infusión de 3 h cada 12 h por un total de 4 a 6 dosis.

Dosis baja: 10 mg/m² por vía SC 2 veces al día por períodos de 10, 14 o 21 días.

Intratecal: 30 mg/m² (con mínimo de 5 y máximo de 75 mg/m²), cada 2-7 días hasta que los hallazgos en el SNC se normalicen.

La dosificación se ajusta a las edades (la frecuencia de las administraciones debe definirse en cada protocolo en particular): 3 años: 24-75 mg/dosis. Para la administración por esta vía, el diluyente no debe contener conservantes (alcohol bencílico).

Las soluciones para uso intratecal deben ser usadas inmediatamente después de su preparación.

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos.

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas. En caso de rotura o derrame de la solución se recomienda utilizar hipoclorito de sodio al 5 % como agente neutralizante.

Preparación de la solución: no se recomienda el uso de diluyentes que contengan alcohol bencílico para el uso en recién nacidos. Ha sido asociado con este uso un síndrome tóxico fatal consistente en acidosis metabólica, depresión del SNC, problemas respiratorios, fallo renal, hipotensión y posibles ataques y hemorragias intracraneales.

Para administración mediante infusión I.V., las soluciones de citarabina deben ser diluidas además con agua para inyección, inyección de dextrosa al 5%, o inyección de cloruro de sodio al 0.9%.

Las soluciones para infusión que contengan por encima de los 500 mcg (0,5 mg) de Citarabina por mL son estables a temperatura ambiente por 7 días.

Durante la conservación pueden aparecer cristales, los cuales se disuelven cuando el producto es colocado a temperatura ambiente por una hora y es agitado vigorosamente con la mano; antes de usarlo verifique que los cristales desaparecieron.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La citarabina puede aumentar la concentración del ácido úrico hemático y esto requiere de un ajuste de los medicamentos antigota (Alopurinol, colchicina, probenecid y sulfipirazona), para controlar la hiperuricemia y la gota; en estos casos se prefiere el uso de Alopurinol para prevenir la hiperuricemia provocada por la citarabina.

El uso simultáneo con la radioterapia y medicamentos mielosupresores puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de este medicamento y de la radioterapia.

El uso combinado con otros agentes inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infección.

La administración de citarabina 48 horas antes ó 10 minutos después de iniciada la terapia con metotrexato puede producir un efecto citotóxico sinérgico.

La combinación de citarabina conjuntamente con la digoxina puede disminuir la absorción de digoxina.

El uso de citarabina conjuntamente con ciclofosfamida en pacientes trasplantados de médula ósea puede ocasionar incremento de cardiomiopatía con la consiguiente muerte.

Carbamazepina: posible disminución de la absorción de la carbamazepina, con disminución de su actividad.

Flucitosina: riesgo de disminución de la actividad antiinfecciosa de flucitosina.

Gentamicina: Posible aumento del riesgo de hipomagnesemia.

Estudios "in vitro" han encontrado interacción entre citarabina y gentamicina con pérdida de efecto hacia las cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina): posible disminución de la absorción de quinolonas, con descenso de su actividad terapéutica.

La administración de vacunas con virus vivos a pacientes tratados con citarabina puede potenciar la replicación del virus de la vacuna.

Se deberá evitar la ingesta de alcohol y medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, que pudieran favorecer la hemorragia del tubo digestivo.

En pacientes previamente tratados con asparaginasa, se ha reportado pancreatitis aguda. Se deben evitar las vacunas, a menos que estén aprobadas por un médico. Otras personas que convivan con el paciente deberán evitar las inmunizaciones con la vacuna oral para el poliovirus, así como evitar el contacto con otras personas que la hayan tomado, o usar una máscara protectora que cubra la boca y la nariz.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo D. Debe advertirse a la madre sobre los posibles riesgos potenciales para el feto y el recién nacido. Se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia con drogas citotóxicas.

Lactancia: Datos no disponibles. No ha sido establecida la seguridad de uso en lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe antídoto específico para los casos de sobre dosificación.

Dosis de 4,5 g/m² por infusión intravenosa en el tiempo de una hora y cada 12 h por 12 dosis, ha provocado aumento irreversible de la toxicidad en el SNC y la muerte. Por otra parte, dosis alta única de 3 g/m², administrada por infusión rápida IV, no ha causado aparentemente ninguna toxicidad. Los síntomas de la sobre dosificación incluyen: mielosupresión, megaloblastosis, náusea, vómitos, distrés respiratorio y edema pulmonar. Se ha descrito un síndrome de distrés respiratorio agudo progresivo a edema pulmonar y cardiomegalia, luego de recibir altas dosis.

El tratamiento es sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BC01

Grupo farmacoterapéutico: L- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 Agentes antineoplásicos, L01B- Antimetabolitos, L01BC- Análogos de las pirimidinas

Farmacodinamia:

La citarabina es un agente antineoplásico que pertenece al grupo de los análogos de los nucleótidos de pirimidina.

Mecanismo de acción: La citarabina interfiere en el metabolismo del ADN: es activada a nucleótido trifosfato por la deoxicitidinaquinasa e inactivada a arabinofuranosiluracil (ara-U) por la citidindeaminasa y deoxicitilato deaminasa. Parece que el balance entre los niveles de quinasa y deaminasa es un factor importante en determinar el grado de sensibilidad o de resistencia de la célula a la citarabina. La citarabina es específica para la fase S del ciclo de división celular y aunque su mecanismo de acción no está completamente dilucidado todo parece indicar que inhibe la ADN polimerasa. Su actividad se produce como resultado de la activación del trifosfato de citarabina en los tejidos e incluye inhibición de la síntesis de ADN con poco efecto en la síntesis de ARN y proteínas. Su incorporación tanto al ADN como al ARN contribuye a su citotoxicidad. La citarabina en cultivos celulares ha mostrado que tiene efecto antiviral. También presenta actividad inmunosupresora.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Distribución: Con una administración intravenosa rápida, sólo cantidades moderadas atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque se alcanzan concentraciones en líquido cefalorraquídeo del 40 al 50 % de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de la infusión intravenosa continua.

Niveles plasmáticos relativamente constantes de citarabina pueden obtenerse con la infusión continua intravenosa. Después de la administración subcutánea o intramuscular de citarabina marcada con tritio, los niveles máximos plasmáticos de la radioactividad se alcanzan entre los 20-60 minutos después de la inyección y son considerablemente inferiores a los de la administración intravenosa. Los niveles del medicamento en el líquido cerebroespinal son bajos en comparación con los niveles plasmáticos después de una sola inyección intravenosa. Con la administración intratecal los niveles en el líquido cerebroespinal disminuyen con una primera fase de vida media de alrededor de dos horas observándose limitada conversión a ara-U debido a un bajo nivel de deaminasa en el líquido cerebroespinal.

Volumen aparente de distribución: 30-40 L/kg.

Unión a proteínas: baja (15%).

Metabolismo: Rápido. Desaminación rápida en sangre y tejidos, especialmente en el hígado, pero mínima en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Después de la administración rápida intravenosa de citarabina, ésta desaparece del plasma en forma bifásica; inicialmente hay una fase de distribución con una vida media alrededor de 10 minutos y sigue una segunda fase de eliminación con una vida media de una a tres horas.

Excreción: Sólo alrededor de un 10 % de la dosis inyectada es excretada sin modificar en la orina en el curso de 12 a 24 horas, mientras que del 86 al 96 % de la radioactividad aparece en la forma de compuesto inactivo como arabinofuranosiluracil (ara-U).

Toxicología: El efecto tóxico principal de la inyección de la citarabina es supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Las toxicidades menos graves incluyen náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, ulceración oral y disfunción hepática.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservativo, de ahí que las porciones que no se utilizan deben desecharse.

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos. Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas. El producto puede ser diluido con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 %. En caso de rotura o derrame de la solución se recomienda utilizar hipoclorito de sodio al 5 % como agente neutralizante.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2021.