CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CITARABINA 500 mg/ 10 mL
Forma farmacéutica:	Inyección IV, SC, IT e infusión IV
Fortaleza:	500 mg/ 10 mL
Presentación:	Estuche por 10 ampolletas de vidrio incoloro con 10 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	KOREA UNITED PHARMA, INC, Sejong-si, República de Corea. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-10-147-L01
Fecha de Inscripción:	30 de septiembre de 2010.
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Citarabina	500,0 mg
Hidróxido de sodio c.s. Agua para inyección c.s.p. 10 mL Nitrógeno c.s.	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones Terapéuticas:
Leucemia Mielocítica Aguda
Leucemia Linfocítica Aguda
Leucemia Mielógena Crónica
Eritroleucemia
Leucemia Meníngea y linfomas no Hodgkin en la infancia.

Contraindicaciones:
Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
Pacientes con depresión medular severa.
Pacientes con infección aguda.

Precauciones:
Pacientes con trastornos renales o hepáticos.
Pacientes con depresión de la médula ósea.
Pacientes con infección como complicación.
Ancianos.
Niños.
Los pacientes que reciben Citarabina deben monitorearse estrechamente. Son obligatorios los conteos frecuentes de plaquetas y leucocitos y los exámenes de la médula ósea. Se debe considerar la suspensión o la modificación de la terapia cuando la supresión medular inducida por el fármaco de como resultado un conteo de plaquetas por debajo de 50,000 o un conteo de granulocitos polimorfonucleares por debajo de 1000/mm^3. Los conteos de los

elementos formadores en la sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de la suspensión del fármaco y alcanzar los valores más bajos después de intervalos de 12 a 24 días libres del fármaco.
El tratamiento puede reiniciarse cuando se indique, al aparecer signos evidentes de recuperación medular (en estudios sucesivos de la médula ósea).
Los pacientes cuyos fármacos se retienen hasta alcanzar valores de sangre periférica "normales" pueden escapar de control.
Cuando se administran grandes dosis rápidamente, los pacientes frecuentemente sienten náusea y pueden vomitar varias horas después de la inyección. Este problema tiende a ser menos severo cuando el fármaco se administra por infusión.
El hígado humano aparentemente detoxifica una fracción substancial de una dosis administrada, en particular, los pacientes con trastornos de la función renal o hepática pueden tener una alta probabilidad de toxicidad del SNC después de un tratamiento con dosis elevadas de Citarabina.
Utilizar el fármaco con precaución y posiblemente a dosis reducidas en pacientes cuya función renal o hepática sea pobre.
Los pacientes que reciben Citarabina deben chequearse periódicamente las funciones de la médula ósea, hepática y renal.
Como otros fármacos citotóxicos, Citarabina puede inducir hiperuricemia secundaria a lisis rápida de las células neoplásicas. El clínico debe monitorear los niveles sanguíneos de ácido úrico del paciente y estar preparado para utilizar las medidas de soporte y farmacológicas que pudieran ser necesarias para controlar este problema.
Se ha reportado la ocurrencia de pancreatitis aguda en un paciente que recibía Citarabina inyección por infusión continua y en pacientes bajo tratamiento con Citarabina inyección, previamente tratados con L-asparginasa.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La contaminación con partículas de vidrio dentro de la ampolleta en el momento de cortarla puede provocar efectos secundarios. Por lo tanto, la contaminación debe ser mínima.
La administración a niños y ancianos debe ser especialmente cuidadosa.

Efectos indeseables:

Debido a que la Citarabina es un supresor de la médula ósea, como resultado de su administración son de esperar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reducción de los granulocitos. La severidad de estas reacciones depende de la dosis y del esquema. Pueden esperarse cambios celulares en la morfología de la médula ósea y en la citología periférica. Después de cinco días de infusiones continuas o inyecciones agudas de 50 mg/m^2 a 600 mg/m^2 la depresión de las células blancas sigue un ciclo bifásico. A pesar del conteo inicial, nivel de dosis o esquema, existe una caída inicial dentro de las 24 horas con el punto más bajo entre los días 7-9. Esto está seguido de un leve aumento, cuyo pico se encuentra alrededor del duodécimo día. Una segunda y más profunda caída alcanza el nivel más bajo entre los días 15-24. Después ocurre un aumento rápido por encima de la línea de base en los 10 días siguientes. La depresión de las plaquetas es notable a los 5 días con un pico de depresión que ocurre entre los días 12-15. Inmediatamente, ocurre un aumento rápido por encima de la línea de base en los 10 días siguientes.
Complicaciones infecciosas: Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofíticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de Citarabina inyección, sola o combinada con otros agentes inmunosupresores, después de dosis inmunosupresoras que afecten la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser moderadas, pero también severas y a veces fatales. El Síndrome Citarabina (Ara-C) Castleberry ha descrito un síndrome por citarabina. Este se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, ocasionalmente dolor en el pecho, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Generalmente ocurre 6 a 12 horas después de la administración del fármaco. Se ha demostrado que los corticosteroides pueden ser beneficiosos para el tratamiento y prevención de este síndrome. Si los síntomas del síndrome se consideran tratables, deben contemplarse los corticosteroides, así como continuar la terapia con Citarabina.

Reacciones Adversas Más Frecuentes

anorexia	inflamación oral y anal	erupción
náusea	o ulceración	tromboflebitis
vómito	disfunción hepática	sangramiento (todos los sitios)
diarrea	fiebre	

Náusea y vómito son los más frecuentes después de una inyección intravenosa rápida.

Reacciones Adversas Menos Frecuentes

sepsis	ulceración esofágica	conjuntivitis
neumonía	esofagitis	mareos
celulitis en el sitio de inyección	dolor en el pecho	alopecia
ulceración de la piel	pericarditis	anafilaxia
retención urinaria	necrosis intestinal	edema alérgico
disfunción renal	dolor abdominal	prurito
neuritis	pancreatitis	falta de aire
toxicidad neural	pecas	urticaria
dolor de garganta	ictericia	dolor de cabeza

Posología y modo de administración:

Leucemia Mielocítica Aguda:

Terapia como agente único: La dosis usual de Citarabina como agente único para la inducción de remisiones en pacientes con leucemia mielocítica aguda es 200 mg/m^2 diarios administrados por infusión continua durante 5 días ((120 horas) con una dosis total de 1000 mg/m^2 en intervalos de 2 semanas aproximadamente. En dependencia del criterio médico, pueden realizarse modificaciones basados en la respuesta hematológica.

Terapia Combinada: Citarabina, Doxorubicina: Citarabina 100 mg/m^2 diarios, por infusión continua (días 1 al 10). Doxorubicina 30 mg/m^2 diarios por infusión i.v. de 30 minutos (días 1 al 3).

Citarabina, Tioguanina, Daunorubicina: Citarabina 100 mg/m^2 diarios, por infusión i.v. de 30 minutos cada 12 horas (días 1 al 7). Tioguanina 100 mg/m^2 orales cada 12 horas (días 1 al 7). Daunorubicina 60 mg/m^2 diarios por infusión i.v. (días 5 al 7).

Citarabina, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona: Citarabina 100 mg/m^2 diarios, por infusión continua (días 1 al 7). Doxorubicina 30 mg/m^2 diarios por infusión i.v. (días 1 al 3). Vincristina 1.5 mg/m^2 diarios por infusión i.v. (días 1 al 5). Prednisona 40 mg/m^2 diarios por infusión i.v. cada 12 horas (días 1 al 5).

Citarabina, Daunorubicina, Tioguanina, Prednisona, Vincristina: Citarabina 100 mg/m^2 diarios, por infusión i.v. cada 12 horas (días 1 al 7). Daunorubicina 70 mg/m^2 diarios por infusión i.v. (días 1 al 3). Tioguanina 100 mg/m^2 orales cada 12 horas (días 1 al 7). Prednisona 40 mg/m^2 diarios orales (días 1 al 7). Vincristina 1 mg/m^2 diarios por infusión i.v. (días 1 al 7).

Citarabina, Daunorubicina: Citarabina 100 mg/m^2 diarios, por infusión continua (días 1 al 7). Daunorubicina 45 mg/m^2 diarios i.v. por empuje (días 1 al 3).

Si fuera necesario, realizar ciclos adicionales (completos o modificados) a intervalos de 2-4 semanas si la leucemia es persistente.

Mantenimiento: Después de la inducción de una remisión completa debe iniciarse una terapia de mantenimiento apropiada. Los programas de mantenimiento son modificaciones de los programas de inducción y, de forma general, se utilizan esquemas similares de terapia del fármaco, como los utilizados durante la inducción. Durante la terapia de mantenimiento la mayoría de los programas tienen intervalos de tiempo más amplios entre los ciclos.

Niños: Leucemia Mielocítica Aguda Infantil (AML) generalmente responde mejor que la AML en adultos administrando regímenes similares.

Cuando la dosificación en adultos se establece en términos de peso corporal o área superficial, la dosificación en niños puede calcularse sobre la misma base. Cuando se indican cantidades específicas de un fármaco para la dosis en adultos, ésta debe ajustarse para los niños en base a factores tales como edad, peso corporal o área de superficie corporal.
Leucemia Linfocítica Aguda: en general los esquemas de dosis son similares a los utilizados en leucemia mielocítica aguda.
Citarabina se ha utilizado por vía intratecal en leucemia aguda en dosis desde 5 mg/m^2 hasta 75 mg/m^2 de área de superficie corporal. La frecuencia de la administración varía desde una vez al día durante 4 días a una vez cada 4 días. La dosis más frecuentemente utilizada fue 30 mg/m^2 cada 4 días, hasta que las observaciones del fluido cerebroespinal fueron normales, seguido de un tratamiento adicional. Los esquemas de dosificación generalmente se establecen por el tipo y la severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y por la respuesta a terapia previa.
Modo de administración: Citarabina se administra fundamentalmente por vía i.v., por empuje o por infusión i.v. Pueden alcanzarse niveles plasmáticos relativamente constantes por infusión i.v. continua. Citarabina también puede administrarse por vía s.c. Puede administrarse por vía intratecal cuando no contiene preservo. La dosificación de citarabina debe basarse en la respuesta clínica y hematológica y en la tolerancia del paciente de forma que se obtengan los resultados terapéuticos óptimos con un mínimo de efectos adversos.
Remisión de la terapia de inducción de Leucemia Aguda (Eritroleucemia, Leucemia Mielógena Crónica)
Inyección intravenosa*:*
0.6-2.3 mg/kg en niños, 0.8-1.6 mg/kg en adultos diariamente durante 10 días consecutivos. Si no aparece ningún efecto de toxicidad, continuar administrando hasta 4 mg/kg al día hasta que ocurran la remisión o toxicidad.
Infusión i.v.:
Administrar inicialmente 0.5-1 mg/kg diariamente. Citarabina puede añadirse a 250-500 mL de solución de cloruro de sodio o solución al 5 % de dextrosa. Si no aparece ningún efecto de toxicidad, continuar la administración hasta 2 mg/kg diarios hasta que ocurran la remisión o toxicidad
Control de dosis: Si ocurre hiperegasia hematológica severa, disminuir la dosis o diferir la administración del fármaco. Si el conteo de plaquetas cae por debajo de 50,000/mm^3 o el conteo de leucocitos por debajo de 1,000/mm^3, debe considerarse la suspensión o modificación de la terapia.
Terapia de mantenimiento: Las inyecciones intramusculares y subcutáneas de Citarabina generalmente se reservan para la terapia de mantenimiento de la remisión. Si los síntomas mejoran administrar regularmente para mantenimiento. La dosis es 1 mg/kg semanalmente o a la media semana por inyección intramuscular o subcutánea.
La dosis usual de citarabina en combinación con otros agentes anticancerígenos para el tratamiento de cáncer del sistema digestivo, histerocarcinoma, cáncer de ovario, mastocarcinoma, es 0.2-0.8 mg/kg una vez por infusión i.v. o por vía i.v., una o dos veces durante una semana. En infusión intra-arterial local la dosis usual, en combinación con otros agentes anticancerígenos, es 0.2-0.4 mg/kg diariamente por infusión continua.
Vía de administración: Infusión Intravenosa, Intravenosa, Subcutánea, Intratecal.
Precauciones para su aplicación:
Si se utiliza por vía intratecal, no emplear ningún diluyente que contenga alcohol bencílico. Muchos médicos reconstituyen con fluido espinal autólogo o con inyección de Cloruro de sodio 0.9 % libre de preservo utilizándola inmediatamente.
Heparina, insulina, metotrexato, 5-fluorouracilo, penicilinas (tales como oxacilina y Penicilina-G) y Solu-Medrol, son incompatibles con citarabina y no deben mezclarse en el mismo envase.
Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:
Interacciones medicamentosas: Se observó disminución reversible en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de digoxina y excreción renal glicosídica en pacientes

que recibían beta-acetildigoxina y regímenes de quimioterapia conteniendo ciclofosfamida, vincristina y prednisona con o sin citarabina y procarbacina.
Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de la digoxina no parecieron cambiar. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles plasmáticos de digoxina debe indicarse en pacientes que reciban una combinación similar de regímenes quimioterapéuticos. La utilización de digoxina en estos pacientes debe considerarse como una alternativa.
En un estudio de interacción *in vitro* entre gentamicina y citarabina se observó un antagonismo relacionado con la citarabina para la susceptibilidad de cepas de *K. pneumoniae.* Este estudio sugiere que en los pacientes bajo tratamiento con citarabina tratados con gentamicina para infección por *K. pneumoniae*, la falta de una respuesta terapéutica rápida puede indicar la necesidad de una reevaluación de la terapia antibacteriana. La evidencia clínica de un paciente mostró la posible inhibición de eficacia de la fluorocitosina durante la terapia con citarabina. Esto pudiera deberse a la inhibición competitiva potencial de su respuesta.

Uso en embarazo y lactancia:

Estudios realizados en algunos animales (ratón y rata) han demostrado que la Citarabina es teratogénica. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en edad potencialmente fértil.
No se ha establecido la seguridad de la Citarabina durante la lactancia, por lo que el fármaco no debe administrarse en estas condiciones. Se sugiere que las madres que reciban citarabina no deben amamantar.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

No se han reportado hasta el momento.

Sobredosis:

No existe un antídoto para una sobredosis de citarabina. Dosis de 4.5 g/m^2 por infusión intravenosa de una hora cada 12 horas por 12 dosis, han provocado un fuerte e irreversible incremento de toxicidad del SNC y muerte. Por otra parte, la administración de una dosis única de 3 g/m^2 mediante infusión intravenosa rápida, no causó toxicidad aparente.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BC01.
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Antimetabolitos. Análogos de las pirimidinas.
Mecanismo de acción: Citarabina es un agente antineoplásico sintético. Se desconoce el mecanismo de acción exacto. La citarabina es una antimetabolito que interfiere con la síntesis del DNA. Se presume que la inhibición de la conversión de citidina a deoxicitidina es el sitio de acción primario. Citarabina también puede incorporarse al DNA o RNA ya que las rupturas cromosómicas *in vitro* se han asociado con el fármaco y los efectos clínicos están limitados a los tejidos con un alto índice de proliferación celular. Alternativamente, la citarabina puede tener un papel diferencial más que un efecto antimitótico como mecanismo de acción. También se ha reportado que la citarabina tiene actividad inmunosupresora.

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

La citarabina es metabolizada rápidamente y no es efectiva por vía oral; menos del 20% de la dosis administrada oralmente se absorbe del tracto gastrointestinal.
Después de una inyección intravenosa rápida de citarabina marcada con tritio, ésta desaparece del plasma en forma bifásica. Inicialmente hay una fase de distribución con una vida media de unos 10 minutos, seguida de una segunda fase de eliminación con una vida media de 1 a 3 horas. Después de la fase de distribución, más del 80% de la radiactividad en plasma aparece en forma del metabolismo inactivo 1-β-D- arabinofuranosiluracil (ara-U). A las 24 horas alrededor del 80% de la radiactividad administrada puede recobrarse en la orina, aproximadamente el 90% de la cual se excreta como ara-U.
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 radiactividad se

alcanzan entre los 20-60 minutos después de la inyección y son considerablemente inferiores a los de la administración intravenosa.
Los niveles de citarabina en el líquido cerebroespinal son bajos en comparación con los niveles plasmáticos después de una sola inyección intravenosa. Sin embargo, en un paciente en el cual se examinaron los niveles de fluido cerebroespinal después de 2 horas de infusión intravenosa constante, los niveles alcanzados fueron el 40% del nivel plasmático en estado estacionario.

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

Como con otros compuestos tóxicos, debe tenerse precaución en la manipulación y preparación de la solución de Citarabina. Pueden ocurrir reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental a citarabina. Se recomienda el empleo de guantes. Si la solución de Citarabina hace contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediatamente con abundante agua y jabón.
El uso, manipulación y desecho del remanente no utilizado se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 31 de diciembre de 2021.