CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CITARABINA 100 mg/mL
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV, SC ó infusión IV
Fortaleza:	100 mg/mL
Presentación:	Caja por 12 estuches por 10 estuches por 1 vial de vidrio incoloro con 5 ó 10 mL. Caja por 18 estuches por 10 estuches por 1 vial de vidrio incoloro con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Himachal Pradesh, India.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Himachal Pradesh, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-016-L01
Fecha de Inscripción:	2 de abril de 2020.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Citarabina	100,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. No refrigerar. No congelar

Indicaciones terapéuticas:
La inyección de Citarabina en combinación con otras drogas anti-cáncer aprobadas está indicada para la inducción de remisión en leucemia aguda no linfática de pacientes adultos y pediátricos.
Ha resultado también útil en el tratamiento de leucemia agua no linfática y la fase blástica de leucemia mielocítica aguda.

Contraindicaciones:
La inyección de Citarabina está contraindicada en aquellos pacientes que son hipersensibles a la droga.
Embarazo.

Precauciones:
Los pacientes que reciben citarabina deben ser monitoreados de cerca. Recuento frecuentes de plaquetas y leucocitos y examinaciones de médula ósea son obligatorios. Considerar suspender o modificar la terapia cuando la depresión de médula inducida por droga resultó en un recuento de plaquetas por debajo de 50000 o un recuento de granulocitos polimorfonucleares por debajo de 1000/mm^3. Los recuentos de elementos formados en la sangre periférica pueden continuar cayendo luego de la suspensión de la droga y pueden alcanzar los valores más bajos luego de intervalos sin droga de 12 a 24

días. Cuando sea indicado, retomar la terapia cuando aparezcan signos definidos de recuperación de la médula (en estudios sucesivos de médula ósea). Los pacientes cuyo medicamento se retiene hasta que se alcanzan valores de sangre periférica "normales" pueden escapar del control.
Cuando grandes dosis intravenosas son administradas rápidamente, los pacientes frecuentemente tienen náuseas y pueden vomitar por varias horas post inyección. Este problema tiende a ser menos severo cuando la droga es infundida.
El hígado humano aparentemente desintoxica una fracción sustancial de una dosis administrada.
En particular, pacientes con daño de la función renal o hepática pueden tener una mayor probabilidad de toxicidad SNC luego del tratamiento con alta dosis de citarabina. Utilizar la droga con precaución y posiblemente a dosis reducidas en pacientes cuya función renal o hepática es pobre.
Deben realizarse chequeos periódicos de médula ósea, funciones renal y hepática en pacientes que reciben citarabina. Como otras drogas citotóxicas, citarabina puede inducir hiperuricemia secundaria a una rápida lisis de células neoplásicas. El clínico debe monitorear el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y debe estar preparado para utilizar medidas de apoyo y farmacológicas ya que puede ser necesario controlar este problema.
Pancreatitis aguda ha sido reportada de ocurrir en un paciente que recibe citarabina por infusión continua y en pacientes siendo tratados con citarabina que han tenido tratamiento previo con L-asparaginasa.
Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con citarabina.
Advertencias especiales y precauciones de uso:
La inyección de citarabina no debe ser administrada por vía intratecal.
Citarabina es un potente supresor de médula ósea. La terapia debe ser iniciada cuidadosamente en pacientes con supresión de médula ósea inducida por droga prexistente. Los pacientes que reciben esta droga deben estar bajo supervisión médica cercana y, durante terapia de inducción, deben tener recuentos diarios de leucocitos y plaquetas. Las examinaciones de médula ósea deben ser realizadas frecuentemente luego de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica. Las instalaciones deben estar disponibles para la gestión de complicaciones, posiblemente fatales, de la supresión de médula ósea (infección resultante de granulocitopenia y otras defensas del cuerpo dañadas, y hemorragia secundaria a trombocitopenia). Un caso de anafilaxis que resultó en arrestos cardiopulmonar agudo y requirió resucitación ha sido reportado. Esto ocurrió inmediatamente luego de la administración intravenosa de citarabina.
Efectos indeseables:
Debido a que citarabina es un supresor de médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos pueden esperarse como resultado de la administración de citarabina.
Las severidad de estas reacciones dependen de la dosis y del cronograma.
Pueden esperarse cambios celulares en la morfología de médula ósea y frotis periféricos.
Luego de 5 días de infusiones constantes o inyecciones agudas de 50 mg/m^2 a 600 mg/m^2, la depresión de células blancas sigue un curso bifásico. Independientemente del recuento inicial, del nivel de dosificación o cronograma, hay una caída inicial comenzando las primeras 24 horas con un nadir a los días 7 y 9. Esto es seguido de un breve aumento, que alcanza el pico cerca del duodécimo día. Una segunda y más profunda caída alcanza el nadir a los días 15 a 24. Luego hay un rápido aumento por encima del valor inicial en los siguientes 10 días. La depresión de plaquetas es notable a 5 días con una depresión pico ocurriendo entre los días 12 a 15. Luego, un rápido aumento por encima del valor inicial ocurre en los siguientes 10 días.
Complicaciones infecciosas
Infecciones bacteriales, virales, fúngicas, parasitarias o saprófitas, en cualquier ubicación en el cuerpo pueden estar asociadas con el uso de citarabina sola o en combinación con otros

agentes inmunosupresores luego de dosis inmunosupresora que afecta la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también severas y a veces fatales.

El síndrome Citarabina (Ara-C)

Un síndrome citarabina ha sido descrito por Castleberry. Es caracterizado por fiebre, mialgia, dolor de huesos, ocasionalmente dolor de pecho, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Usualmente ocurre 6 a 12 horas luego de la administración de la droga. Corticosteroides han demostrado ser beneficiosos en para tratar o prevenir este síndrome. Si los síntomas del síndrome son considerados tratables, los corticosteroides deben ser contemplados así como la continuación de la terapia con citarabina.

Reacciones adversas más frecuentes

Anorexia	Inflamación oral y anal o ulceración	Erupción
Náuseas		Tromboflebitis
Vómitos	Disfunción hepática	Sangrado (todos los sitios)
Diarrea	Fiebre	
Náuseas y vómitos son más frecuentes luego de inyección intravenosa rápida.		

Reacciones adversas menos frecuentes

Sepsis	Dolor de garganta	Conjuntivitis (puede ocurrir con erupción)
Neumonía	Ulceración esofágica	Mareos
Celulitis en el sitio de inyección	Esofagitis	Alopecia
Ulceración de la piel	Dolor de pecho	Anafilaxis
Retención urinaria	Pericarditis	Edema alérgico
Disfunción renal	Necrosis de huesos	Prurito
Neuritis	Dolor abdominal	Falta de aliento
Toxicidad neural	Pancreatitis	Urticaria
	Frackling	Dolor de cabeza
	Ictericia	

Dosis experimental

Toxicidad severa de SNC y a veces fatal, toxicidad GI y pulmonar (diferente de la vista con regímenes de terapia convencional de citarabina) han sido reportadas luego de algunos cronogramas de dosis experimental de citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible y conjuntivitis hemorrágica, que pueden ser prevenidas o disminuidas por profilaxis con gotas locales de corticosteroide; disfunción cerebral y cerebelar, incluyendo cambios de personalidad, somnolencia y coma, usualmente reversible; ulceración gastrointestinal severa, incluyendo neumonitis cistoides intestinal conduciendo a peritonitis; sepsis y absceso hepático; edema pulmonar, daño hepático con aumento de hiperbilirrubina; necrosis intestinal y colitis necrosante. Raramente se ha reportado erupción de la piel conduciendo a descamación. Alopecia completa es más comúnmente vista con terapia experimental de alta dosis que con programas de tratamiento estándar utilizando inyección de citarabina. Si se utiliza terapia experimental de alta dosis, no utilizar una preparación conteniendo alcohol bencílico.

Se han reportado casos de cardiomiopatía con muerte subsecuente luego de terapia experimental de alta dosis con citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se utiliza para preparación de trasplante de médula ósea. Esta toxicidad cardíaca puede depender del cronograma.

Se ha reportado síndrome de dificultad respiratoria repentina, progresando rápidamente a edema pulmonar y cardiomegalia pronunciada radiográficamente luego de dosis experimental de alta dosis con citarabina utilizada para el tratamiento de leucemia reincidente de una institución en 16/72 pacientes. El resultado de este síndrome puede ser fatal.
Dos pacientes con leucemia adulta aguda no linfocítica que desarrollaron neuropatía periférica motora y sensorial luego de la consolidación con alta dosis de citarabina deben ser observados por neuropatía ya que las alteraciones del cronograma de dosis pueden ser necesarias para evitar trastornos neurológicos irreversibles.
Diez pacientes tratados con dosis experimental intermedia de citarabina (1 g/cm^2) con y sin otros agentes de quimioterapia (meta AMSA, daunorrubicina, etopósido) a varios regímenes de dosis desarrollaron neumonitis intestinal difusa sin causa clara que pudo haber estado relacionada con citarabina.
Dos casos de pancreatitis han sido reportados luego de una dosis experimental de citarabina y otras numerosas drogas. Citarabina pudo haber sido el agente causal.

Posología y modo de administración:

La inyección de Citarabina no es oralmente activa. El cronograma y método de administración varían con el programa de la terapia a ser utilizada. La inyección de Citarabina debe ser administrada por infusión o inyección intravenosa, subcutáneamente.
Tromboflebitis ha ocurrido en el sitio de inyección o infusión de la droga en algunos pacientes, y raramente los pacientes han notado dolor e inflamación en los sitios de inyección subcutáneos. En la mayoría de las instancias, sin embargo, la droga ha sido bien tolerada.
Los pacientes pueden tolerar dosis totales más altas cuando reciben la droga por inyección intravenosa rápida comparado con infusión lenta. Este fenómeno está relacionado con la inactivación rápida de la droga y breve exposición de células susceptibles normales y neoplásicas de niveles significativos luego de la inyección rápida. Las células normales y neoplásicas parecen responder de alguna manera paralela a estos diferentes modos de administración y no se ha mostrado una clara ventaja clínica para ninguno.

En la terapia de inducción de leucemia aguda no linfática, la dosis usual de citarabina en combinación con otras drogas anticáncer es 100 mg/m^2/día por infusión IV continua (Días 1 a 7) o 100 mg/m^2 IV cada 12 horas (Días 1 a 7).
La literatura debe ser consultada por las recomendaciones actuales para el uso en leucemia linfocítica aguda.
Modo de administración: Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas entre 2-8ºC, a menos que la dilución tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se observaron disminuciones reversibles en las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario y excreción de glucósido en pacientes recibiendo beta-acetildigoxina y regímenes de quimioterapia conteniendo ciclofosfamida, vincristina y prednisona con o sin citarabina o procarbazina.
Las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario no parecieron modificarse. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de digoxina plasmática puede ser indicado en pacientes recibiendo regímenes similares de combinación de quimioterapia. La utilización de digitoxina para tales pacientes puede ser considerada como una alternativa.
Un estudio de interacción *in vitro* entre gentamicina y citarabina mostró antagonismo relacionado con citarabina para la susceptibilidad de las cepas *K. pneumoniae.* Este estudio suiere que en pacientes de citarabina siendo tratados con gentamicina por infección *K. pneumoniae*, la falta de una pronta respuesta terapéutica puede indicar la necesidad de re-evaluación de terapia antibacterial.

La evidencia clínica en un paciente mostró posible inhibición de la eficacia de fluorocitosina durante la terapia con citarabina. Esto puede ser debido a potencial inhibición competitiva de su absorción.
Cuando se administra citarabina por vía intravenosa junto con metotrexato por vía intratecal, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves tales como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

Uso en Embarazo y lactancia:

Citarabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Ciatarabina causa desarrollo cerebelar anormal en hámsteres neonatales y es teratogénico en fetos de ratas. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Las mujeres con potencial de procrear deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas.
Una revisión de la literatura mostró 32 casos reportados donde citarabina fue administrada durante el embarazo, tanto sola como en combinación con otros agentes citotóxicos.
Dieciocho infantes normales fueron entregados. Cuatro de estos tuvieron exposición en el primer trimestre. Cinco infantes fuero prematuros o de bajo peso al nacer. Doce de los 18 infantes normales fueron seguidos a edades variando desde seis semanas a siete años, y no mostraron anormalidades. Un infante aparentemente normal murió a los 90 días de gastroenteritis.
Dos casos de anormalidades congénitas han sido reportados, uno con defectos de extremidades distales superior e inferior, y el otro con deformidades en las extremidades y en las orejas. Ambos casos tuvieron exposición en el primer trimestre.
Hubo siete infantes con varios problemas en el período neonatal, incluyendo pancitopenia, depresión transitoria de WBC, hematocrito o plaquetas; anormalidades de electrolitos; eosinofilia transitoria; y un caso de aumentos de niveles de IgM e hiperpirexia posiblemente debida a sepsis. Seis de los siete infantes fueron además prematuros. El niño con pancitopenia murió a los 21 días de sepsis.
Abortos terapéuticos fueron hechos en cinco casos. Cuatro fetos fueron extremadamente normales, pero uno tuvo un bazo agrandado y otro mostró anormalidad del cromosoma Trisomy C en el tejido coriónico.

Debido al potencial de anormalidades con terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que está o puede quedar embarazada mientras recibe citarabina debe ser informada del potencial riesgo para el feto y la conveniencia de la continuidad del embarazo. Existe un riesgo reducido definido, pero considerable, si la terapia es iniciada durante el segundo o tercer trimestre. A pesar de que infantes normales han sido entregados a pacientes tratados en los tres trimestres del embarazo, el seguimiento de tales infantes es aconsejable.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Citarabina no tiene efectos sobre la función intelectual o la coordinación psicomotriz.
Sin embargo, los pacientes que reciben quimioterapia pueden experimentar una reducción de la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, y debe advertírseles de esta posibilidad y de que deben evitar estas tareas en tal caso.

Sobredosis:

No hay antídoto para una sobredosis de citarabina. Una dosis de 4.5 g/m^2 por infusión intravenosa a lo largo de 1 hora cada 12 dosis ha causado un aumento inaceptable de toxicidad DNS irreversible y muerte. Dosis simples tan altas como 3 g/m^2 han sido administradas por infusión intravenosa rápida sin toxicidad aparente.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01BC01
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos. Antimetabolitos. Análogos de las pirimidinas.
Citarabina es citotóxica para una amplia variedad de células proliferantes de mamíferos en cultivo. Exhibe especificidad de fase celular, primariamente matando células que

experimentan síntesis de ADN (fase S) y bajo ciertas condiciones bloqueando la progresión de células de la fase G1 a la fase S. A pesar de que el mecanismo de acción no es completamente comprendido, parece que citarabina actúa a través de la inhibición de polimerasa de ADN. También se ha reportado una incorporación limitada, pero significativa, de citarabina en ambos, ADN y ARN. Daño cromosómico extendido, incluyendo roturas cromotoides, se han producido por citarabina y se ha reportado transformación maligna de células de roedores en cultivo. Desoxicitidina prevé o retrasa (pero no revierte) la actividad citotóxica.

Acción inmunosupresora

La inyección de Citarabina es capaz de obliterar las respuestas inmunes del hombre durante la administración con pequeña o sin toxicidad acompañante. La supresión de las respuestas de anticuerpos al antigen VI de E. coli y toxoide tetánico ha sido demostrada. Esta supresión fue obtenida durante ambas respuestas primaria y secundaria de anticuerpos.

Citarabina también reprimió el desarrollo de respuestas inmunitarias mediadas por células como reacción de hipersensibilidad retrasada de la piel a dinitroclorobenceno. Sin embargo, no tuvo efecto sobre las reacciones de hipersensibilidad retrasadas ya establecidas.

Luego del curso de 5 días de terapia intensiva con citarabina la respuesta inmune fue suprimida, como fue indicado por los siguientes parámetros: ingreso de macrófagos en las ventanas de la piel; respuesta de anticuerpos circulantes después de la simulación antígena primaria; blastogénesis de linfocitos con fitohemaglutinina. Unos pocos días después de la finalización de la terapia hubo un retorno rápido a la normalidad.

Resistencia celular y sensibilidad

Citarabina es metabolizada por desoxicitidina quinasa y otras quinasas nucleótidas al nucleótido trifosfato, un inhibidor efectivo de polimerasa de ADN; es inactivado por un nucleósido de pirimidina desaminasa, que lo convierte al derivado uracilo no tóxico. Parece que el balance de niveles de quinasa y desaminasa puede ser un factor importante en la determinación de la sensibilidad o resistencia de la célula a citarabina.

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

Citarabina es rápidamente metabolizada y no es oralmente efectiva; menos del 20% de la dosis administrada oralmente es absorbida del tracto gastrointestinal.

Luego de la inyección intravenosa rápida de citarabina marcada con tritio, la desaparición del plasma es bifásica. Hay una fase inicial distributiva con una vida media de al menos 10 minutos, seguida por una segunda fase de eliminación con una vida media de cerca de 1 a 3 horas. Luego de la fase distributiva, más del 80% de la radiactividad de plasma puede ser contabilizada por el metabolito inactivo 1-ß-D-arabinofuranosiluracilo. Dentro de 24 horas cerca del 80% de la radioactividad administrada puede ser recuperada en la orina, aproximadamente 90% de la cual es excretada como ara-U.

Niveles de plasma relativamente constantes pueden ser alcanzados por infusión intravenosa continua. Luego de la administración subcutánea o intramuscular de citarabina marcada con tritio, los niveles pico de plasma de radioactividad son alcanzados cerca de 20 a 60 minutos luego de la inyección y son considerablemente más bajos que aquellos luego de la administración intravenosa.

Los niveles de fluido cerebroespinal de citarabina son bajos en comparación con los niveles de plasma luego de inyección intravenosa simple.

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

Los procedimientos para manipulación y desecho apropiados de drogas anticáncer deben ser considerados. Se han publicado varias guías sobre este tema. No hay un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o apropiados.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 2 de abril de 2020.