

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CITARABINA 500 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV, IT, SC e infusión IV
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
Fabricante, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., MONTEVIDEO, URUGUAY.
Número de Registro Sanitario:	M-17-045-L01
Fecha de Inscripción:	23 de marzo de 2017
Composición:	
Cada vial contiene:	
Citarabina	500,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Citarabina suele utilizarse en combinación con otros agentes antineoplásicos en las siguientes situaciones:

Inducción de la remisión, mantenimiento y consolidación con altas dosis en la leucemia aguda mieloblástica.

Leucemia aguda linfoblástica.

Tratamiento de leucemia aguda mieloblástica o linfoblástica en recaída o refractaria.

Fase blástica de la leucemia mieloide crónica.

Tratamiento y profilaxis de la leucemia meníngea (uso intratecal).

Integra planes de poliquimioterapia de segunda línea para el tratamiento de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

Tratamiento del linfoma primario del sistema nervioso central.

Integra planes de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a citarabina u otro componente del producto.

Precauciones:

Durante el tratamiento el paciente debe encontrarse bajo estrecha supervisión médica y en instalaciones que permiten el adecuado manejo de las posibles complicaciones derivadas del tratamiento.

Debe controlarse diariamente el recuento sanguíneo.

El tratamiento debe iniciarse con extremo cuidado en pacientes con depresión medular preexistente. Asimismo debe evaluarse la función renal y hepática de forma frecuente.

La administración rápida de una dosis alta por vía intravenosa puede provocar náuseas y vómitos durante muchas horas luego de la administración. Este problema es menos grave cuando la droga se administra mediante infusión.

Debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal.

Dado el desarrollo de hiperuricemia por lisis tumoral, deben establecerse las medidas farmacológicas y de soporte necesarias para evitar complicaciones por este problema.

Los regímenes de altas dosis se asocian con mayor riesgo de toxicidad a nivel cutáneo, gastrointestinal, pulmonar, ocular, neurológico y cardiomiopatía.

La aparición de erupción cutánea (que puede asociarse a fiebre, mialgias, conjuntivitis y malestar general) puede mejorar con el uso de corticoides.

Se recomienda realizar profilaxis con gotas oftálmicas con corticoides para disminuir el riesgo de toxicidad ocular.

La toxicidad neurológica suele manifestarse por toxicidad a nivel del cerebelo pero puede presentarse como convulsiones o coma. Puede ser irreversible. La incidencia de toxicidad neurológica es mayor en pacientes con alteración previa a nivel neurológico, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, así como en aquellos pacientes que reciben mayores dosis acumulativas.

Lactantes.

Ancianos.

Pacientes con terapia combinada con glucósidos cardíacos, otros quimioterápicos y antifúngicos como gentamicina y fluorocitosina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En caso de uso intratecal, deberá prepararse siguiendo las precauciones adicionales recomendadas para esta vía de administración y ser administrada inmediatamente luego de reconstituida la solución.

Los hombres tratados con citarabina deben usar anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento.

Se presenta el síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo/articular. Ocurre 6-12 horas después de ser administrada. Puede utilizarse corticosteroides como profilaxis y tratamiento.

Se han reportado casos de cardiomiopatía con la posterior muerte del paciente luego de una terapia experimental con dosis alta de Citarabina combinada con Ciclofosfamida, usada para la preparación en un trasplante de médula ósea

Efectos indeseables:

Mielodepresión: es previsible que ocurra anemia, leucopenia y trombocitopenia como consecuencia de la administración de citarabina. La severidad de esta complicación depende de la dosis y el esquema de administración.

El uso de citarabina determina inmunodepresión e incremento del riesgo de infecciones.

Otras reacciones adversas incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, reacciones alérgicas, erupción cutánea, conjuntivitis, disfunción hepática o renal, fiebre, rabdomiólisis, alopecia. Existe riesgo de pancreatitis si se utiliza junto con asparaginasa.

Durante el tratamiento con altas dosis de citarabina puede aparecer toxicidad severa sobre el SNC, aparato gastrointestinal y pulmones. Esta toxicidad es diferente a la observada con la terapia a dosis convencionales de citarabina.

Puede aparecer toxicidad corneana reversible y conjuntivitis hemorrágica las cuales deben ser prevenidas con la instilación de gotas oftálmicas con corticoides.

Puede presentarse alteración de la función cerebral (cambios en la personalidad, somnolencia y coma), así como cerebelosa (disartria, ataxia, alteraciones de la estática y marcha), generalmente reversibles.

La toxicidad gastrointestinal puede presentarse como ulceración que puede llevar a perforación intestinal.

A nivel pulmonar puede aparecer distress respiratorio agudo.

Otros efectos más frecuentes a altas dosis son la hepatotoxicidad, el eritema cutáneo y la alopecia completa.

También puede ocurrir cardiotoxicidad.

El uso intratecal de citarabina puede provocar toxicidad sistémica. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y fiebre. El uso intratecal puede asociarse con neurotoxicidad tal como aracnoiditis, paraplejia, ceguera o leucoencefalopatía. El riesgo de neurotoxicidad se incrementa si se utiliza en combinación con metotrexate o irradiación sobre el SNC.

Posología y método de administración:

Generalmente citarabina se utiliza integrando un esquema de poliquimioterapia y por tanto las dosis deben guiarse estrictamente por el protocolo utilizado.

En el tratamiento de inducción de la leucemia aguda mieloblástica se suele utilizar citarabina en dosis de 100 a 200 mg/m²/superficie corporal/día en infusión intravenosa continua durante 7 días asociado a antracíclico (daunorrubicina o idarrubicina).

Para consolidación con altas dosis de citarabina en leucemia aguda mieloblástica la dosis suele ser de 1-3 g/m² de superficie corporal en infusión intravenosa durante 1-3 horas cada 12 horas x 8-12 dosis.

La dosis habitual por vía intratecal es de 5-30 mg/m² de superficie corporal que se reiterará según el protocolo utilizado.

Citarabina integra planes de quimioterapia para el tratamiento de leucemia aguda promielocítica, leucemia aguda linfoblástica, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin así como acondicionamiento en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Para estas situaciones se recomienda consultar las especificaciones de dosificación del protocolo utilizado.

Pacientes pediátricos: al igual que en adultos, las dosis deberán guiarse estrictamente por el protocolo de tratamiento utilizado. A modo general, para inducción de leucemia aguda mieloblástica en pacientes mayores de 3 años se utilizan dosis de 100 a 200 mg/m²/día x 7 días por vía intravenosa en perfusión continua. En otras de las indicaciones mencionadas, el tratamiento deberá guiarse según el protocolo correspondiente.

Pacientes añosos: es esperable observar un incremento de los efectos adversos descriptos con el uso de citarabina en pacientes añosos. Existen protocolos adaptados para población añosa. La dosificación debe guiarse según el protocolo a utilizar.

Insuficiencia renal: se recomienda disminuir la dosis en caso de dosificación de citarabina en altas dosis (1-3 g/m²). Se recomienda disminuir la dosis a 60% en caso de clearance de creatinina entre 46 y 60 mL/min y a 50% en caso de clearance de creatinina entre 30 y 45 mL/min. En caso de clearance de creatinina inferior a 30 mL/min se recomienda considerar el uso de un fármaco alternativo.

Insuficiencia hepática: se recomienda disminuir la dosis en caso de elevación de bilirrubinas o transaminasas.

Modo de preparación:

Reconstituir el vial de Citarabina 100 mg Fármaco Uruguayo con 2 mL de agua para inyectables, el vial de Citarabina 500 mg Fármaco Uruguayo con 10 mL, y el vial de Citarabina 1000 mg Fármaco Uruguayo con 20 mL de forma de lograr una solución límpida e incolora con una concentración de citarabina de 50 mg/mL. En el caso de uso de altas dosis de citarabina, se recomienda no utilizar diluyente que contenga alcohol bencílico.

Para el uso intratecal, se recomienda reconstituir con 3 a 10 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% (suero fisiológico), solución de Ringer con Lactato o el propio LCR del paciente. No se debe utilizar un diluyente que contenga alcohol bencílico.

Si se utiliza por vía intratecal, el volumen administrado debe ser igual al volumen extraído de LCR. En este caso, la solución una vez reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

En la administración subcutánea se recomienda rotar el sitio de inyección.

La solución una vez reconstituida puede administrarse por vía intravenosa en 250 a 1000 mL de solución de glucosa al 5% (suero glucosado al 5%) o en solución de cloruro de sodio al 0,9% (suero fisiológico).

Una vez reconstituida usar inmediatamente, no contiene preservos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Pueden modificarse las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Incrementa el riesgo de inmunosupresión de medicación asociada inmunosupresora.

Estará disminuida la respuesta inmunitaria a las inmunizaciones. No deberán administrarse vacunas a virus vivos atenuados durante el tratamiento.

Cuando se administra por vía intravenosa junto con metotrexato por vía intratecal, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves.

Es incompatible con soluciones que contengan caspofungina, fluoruracilo, metilprednisolona, ganciclovir.

Uso en Embarazo y lactancia:

El uso de citarabina durante el embarazo se considera categoría D, es decir que existe evidencia de riesgo fetal por el uso de este fármaco. Este riesgo es mayor durante el primer trimestre del embarazo. El uso durante el embarazo debe valorarse considerando el potencial teratogénico de citarabina.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas del riesgo de embarazo durante el tratamiento con citarabina.

Se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con citarabina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de algunos de los efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

No hay antídoto para la sobredosis con citarabina. Por lo tanto el tratamiento consiste en suspender la administración y medidas de soporte.

Propiedades farmacodinámicas:

La acción de la citarabina es específica de la fase S de ciclo celular. La citarabina una vez incorporada al compartimiento intracelular, es metabolizada a la forma activa citarabina-5-

trifosfato. El metabolito activo inhibe al ADN polimerasa generando una alteración en la síntesis y reparación a nivel del ADN. Adicionalmente la incorporación del metabolito activo a nivel del ADN determina citotoxicidad.

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

Se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica obteniendo, cuando se administra en perfusión continua, concentraciones a nivel del líquido cefalorraquídeo de aproximadamente 40-50% respecto a los niveles plasmáticos. El metabolismo es principalmente a nivel hepático. Inicialmente la metabolización es hacia la forma activa citarabina-5-trifosfato. Posteriormente la mayor parte es metabolizado hacia la forma inactiva uracilo. La vida media es de 1 a 3 horas aunque está prolongada si se administra por vía intratecal debido a menor metabolización. La mayor parte es excretada a través de la orina (aproximadamente el 80%) principalmente como metabolito inactivo.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos.

Evitar el contacto innecesario con el líquido.

En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 23 de Marzo de 2017.