

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CITARABINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV, SC, IT, infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	100 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro con 1, 5 ó 10 mL cada uno. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 1, 5 ó 10 mL cada uno. Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 1, 5 ó 10 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) CITOSTÁTICOS, LA HABANA, CUBA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-167-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de septiembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Citarabina	100,00 mg
fosfato de sodio monobásico anhidro	
fosfato de sodio dibásico anhidro	
agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar 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:

**Carcinogenicidad:** Los procesos malignos secundarios son posibles efectos retardados de muchos antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o con la inmunosupresora, parece que el riesgo aumenta con terapias prolongadas.

**Mutagenicidad:** La citarabina puede producir anomalías cromosómicas en humanos.

**Fertilidad:** en los pacientes que están recibiendo terapia antineoplásica, puede producirse supresión gonadal, resultante en amenorrea o azoospermia, especialmente con agentes alquilantes. En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo cual dificulta determinar los efectos de cada agente en particular. La citarabina se ha asociado con la toxicidad de células germinativas en humanos.

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.

**Pediatría:** no se han realizado estudios apropiados con citarabina en la población pediátrica. De cualquier modo, no se esperan problemas pediátricos específicos, que limitarían el uso de este medicamento en niños. Uso aceptado en linfoma no-Hodkin, como terapia de mantenimiento, siguiendo siempre las precauciones inherentes a este tipo de fármacos.

**Geriatría:** Estos pacientes presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos.

Atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera hematoencefálica, son más frecuentes los efectos sobre el SNC.

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas: historia de gota, disfunción hepática (detoxificación reducida de la citarabina, administrar dosis menores), disfunción renal (eliminación reducida; puede ser necesario disminuir la dosis), infiltración de células tumorales en la médula ósea, infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofitas) con el uso sólo o simultáneo con otros inmunosupresores. Antecedentes de cálculos renales de uratos. Pacientes que han sido sometidos a tratamiento previo con fármacos citotóxicos o radioterapia.

**Odontología:** Los efectos depresores de la médula ósea de la citarabina pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. Los trabajos odontológicos, siempre que sea posible, deben ser completados antes de la iniciación de la terapia, o postergados hasta que los recuentos de sangre regresen a la normalidad. Los pacientes deberán ser instruidos en la higiene bucal adecuada durante el tratamiento, incluyendo la precaución en el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental y escarbadientes. La citarabina comúnmente causa también estomatitis asociada con malestar general.

Como otras drogas citotóxicas, la citarabina puede provocar hiperuricemia secundaria a la rápida lisis de las células neoplásicas, por lo que en el curso del tratamiento se tienen que controlar los niveles de ácido úrico en sangre, así como también controles de las funciones del hígado y riñón. El desarrollo de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma puede prevenirse con una adecuada hidratación oral y en algunos casos, con la administración de alopurinol. Si las concentraciones de ácido úrico en sangre son elevadas, puede ser necesaria la alcalinización de la orina.

Los pacientes en tratamiento con citarabina tienen que ser controlados con frecuentes conteos de plaquetas, leucocitos y exámenes de la médula ósea. Se recomienda que el programa de inducción se continúe hasta alcanzar una respuesta clínica o bien si se presentan datos de toxicidad. La recuperación de la médula ósea puede requerir de 7 a 64 días.

En leucemias agudas el tratamiento puede ser administrado a pesar de la presencia de trombocitopenia y sangrado, en algunos pacientes puede ocurrir cese del sangrado e incremento del recuento plaquetario durante el tratamiento, pero en otros es necesario la transfusión de plaquetas.

Se deben tener precauciones especiales en aquellas personas que desarrollan trombocitopenia como resultado de la administración de citarabina y se deben evitar procedimientos invasivos cuando esto sea posible.

Los pacientes que desarrollen leucopenia deben ser vigilados estrechamente para descartar signos de infección. En los pacientes que presentan neutropenia y fiebre, se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro empíricamente hasta que se obtengan los cultivos adecuados.

El uso de catéteres implantables es recomendable para disminuir la frecuencia de las venopunciones.

Precauciones si se produce depresión de la médula ósea: evitar el contacto con personas con infecciones bacterianas, especialmente durante el período de recuentos sanguíneos bajos; consultar con el médico inmediatamente si hay fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor de cintura o puntada de costado, o si aparece dolor o dificultad al orinar. Consultar también si inmediatamente se producen hemorragias o hematomas inusuales; deposiciones negro-alquitranadas; sangre en orina o en heces; o manchas diminutas rojas en la piel.

No tocarse los ojos o dentro de la nariz sin antes haberse lavado las manos.

Tener cuidado para evitar cortes accidentales con el uso de elementos cortantes tales como afeitadoras, tijeras o alicates.

Evitar los deportes de contacto u otras situaciones en las que se pueden sufrir hemorragias u otros daños.

Se deben examinar frecuentemente los sitios de venopunción, piel y mucosas, evaluación de heces y orina en busca de sangre oculta.

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).

#### **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.

#### **Efectos indeseables:**

Muchos de los efectos colaterales de los antineoplásicos son inevitables y representan la acción farmacológica de la medicación. Algunos de ellos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) son usados actualmente como indicadores de la efectividad del medicamento y facilitan la dosificación individual.

El efecto adverso más grave de la citarabina es la depresión de la médula ósea que se manifiesta con leucopenia, principalmente granulocitopenia, trombocitopenia, anemia y

megaloblastosis. Por lo general estos trastornos son asintomáticos, pero en ocasiones se pueden presentar fiebre, tos, estertores, sangrado gingival y sangre oculta en heces.

Durante el tratamiento también puede presentarse toxicidad del sistema nervioso central, frecuente con terapia en altas dosis del medicamento, hiperuricemia, celulitis, esofagitis, hepatotoxicidad, anemia megaloblástica, tromboflebitis, edema pulmonar, retención urinaria, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, inflamación y ulceración oral, anal e intestinal, disfunción hepática y renal.

Menos frecuentemente pueden ocurrir, dolor de cabeza especialmente después de administración intratecal y pérdida del cabello.

Síndrome de la citarabina: reacciones al medicamento que se manifiestan por fiebre, mialgia, dolor óseo, dolor anginoso, malestar general, erupción cutánea, conjuntivitis hemorrágica (que puede ser prevenida o reducida mediante la administración profiláctica de corticoesteroides locales en gota) y hemorragia del tubo digestivo. Usualmente se presenta de 6 a 12 horas después de la administración parenteral. Los corticoides son útiles en el tratamiento y prevención de este síndrome.

Durante el tratamiento pueden presentarse infecciones de tipo viral, bacteriana o parasitaria localizadas en cualquier parte del cuerpo, por una depresión del sistema inmunitario; estas infecciones pueden ser leves, pero en algunos casos graves y fatales.

Se ha reportado también toxicidad corneal, colestasis intrahepática y pancreatitis y urticaria.

Alteraciones neurológicas pueden presentarse en particular con el uso de la administración intratecal. Se ha reportado también una repentina alteración respiratoria, rápidamente progresiva hacia el edema pulmonar con pronunciada cardiomegalia que puede ser fatal.

La terapia con altas dosis ha sido asociada con toxicidad severa y potencialmente fatal, incluyendo disfunción cerebral (confusión, cansancio, pérdida de la memoria, mareos), disfunción cerebelar (problemas en el habla, para mantenerse en pie, o para caminar; temblores), sepsis y abscesos de hígado, edema pulmonar, daño hepático con hiperbilirrubinemia, necrosis intestinal, colitis necrotizante, rash cutáneo que conduce a la descamación, cardiomiopatía fatal y neuropatías periféricas motoras y sensitivas.

### **Posología y método 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<sup>3</sup>. 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.

Se utiliza una variedad de planes de dosificación y regímenes de citarabina, sola o en combinación con otros agentes antitumorales.

Para la selección de una dosis específica, el médico que la prescribe debe consultar la literatura médica así como la de elaboración. Las dosis se deben adecuar a los requerimientos individuales de cada paciente, en base a la respuesta clínica y al grado de depresión de la médula ósea.

Los pacientes generalmente toleran dosis mayores de citarabina con menor depresión hematológica, cuando la citarabina se administra mediante una inyección I.V. rápida, que cuando se administra como infusión lenta, aunque las náuseas y los vómitos pueden ser más severos y pueden persistir por varias horas después de la inyección.

Se recomienda que un programa de inducción sea continuado hasta que se produzca ya sea respuesta o toxicidad, o hasta que se aclare que el paciente no responderá.

Dosis usual para adultos y adolescentes:

Leucemia mielocítica aguda:

Inducción:

Intravenosa, 100 a 200 mg por metro cuadrado de superficie corporal ó 3 mg por kg de peso corporal por día (como infusión continua durante 24 horas o en dosis dividida por inyección rápida) durante 5 a 10 días, repitiendo aproximadamente cada 2 semanas.

Mantenimiento:

Subcutánea, 1 mg por kg de peso corporal una o dos veces por semana.

Leucemia meníngea:

Intratecal, de 5 a 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal a intervalos que varían desde una vez al día durante 4 días hasta una vez al día cada 4 días. Una dosificación frecuentemente usada es 30 mg por metro cuadrado de superficie corporal una vez cada 4 días hasta que las medidas del LCR sean normales, seguido de una dosis adicional.

Dosis pediátrica usual: Ver dosis usual para adultos y adolescentes.

Otras leucemias y linfomas:

En pacientes seleccionados con leucemias y linfomas refractarios se pueden utilizar dosis hasta de 2 a 3 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía intravenosa en 1 ó 2 horas, cada 12 horas durante 2 a 6 días.

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 500 mcg (0.5 mg) de citarabina por mL son estables a temperatura ambiente por 7 días.

### **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 sobredosificación. Dosis de 4,5 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, administrada por infusión rápida IV, no ha causado aparentemente ninguna toxicidad.

Los síntomas de la sobredosificación incluyen: mielosupresión, megaloblastosis, náuseas, vómitos, distrés respiratorio agudo progresivo a edema pulmonar y cardiomegalia, luego de recibir altas dosis.

El tratamiento es sintomático.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Farmacología:

La citarabina (citosina arabinósido) es un antimetabolito. 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).

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

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservos, 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:** 31 de octubre de 2017.