

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Cytosar U[®]
Citarabina
Solución
500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cytosar- U[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Citarabina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula con liofilizado contiene:

Citarabina *500 mg*

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La citarabina está indicada principalmente para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos y niños. También se ha encontrado útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica crónica (fase blástica). La citarabina puede ser usada sola o en combinación con otros agentes antineoplásicos; los mejores resultados se obtuvieron frecuentemente con la terapia combinada. Las remisiones inducidas por la citarabina no seguidas por tratamiento de mantenimiento han sido breves.

La citarabina ha sido usada experimentalmente en una variedad de enfermedades neoplásicas. En general, pocos pacientes con tumores sólidos han sido beneficiados.

Los niños con linfoma no Hodgkin se han beneficiado de un programa de combinación de medicamentos (LSA2L2) que incluye citarabina.

La citarabina en un régimen de altas dosis con o sin agentes quimioterapéuticos adicionales contra el cáncer, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de leucemia de riesgo pobre, leucemia refractaria y recaída de leucemia aguda.

Citarabina sola o en combinación con otros medicamentos (metotrexate, succinato sódico de hidrocortisona) se usa intratecalmente para profilaxis o tratamiento de leucemia meníngea.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

La citarabina es desaminada a arabinofuranosil uracilo en el hígado y riñones. Después de la administración intravenosa en humanos, solo 5.8% de la dosis administrada es excretada sin alteración en la orina entre 12 y 24 horas; el 90% de la dosis es excretada como el producto desaminado. La citarabina parece ser metabolizada rápidamente, primariamente por el hígado y tal

vez por el riñón. Después de la dosis alta única intravenosa, los niveles en la sangre disminuyen a niveles no medibles a los 15 minutos en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes tienen circulación de la droga no demostrable a los 5 minutos después de la inyección.

Propiedades Farmacodinámicas

Citarabina, un análogo nucleósido de la pirimidina, es un agente antineoplásico que inhibe la síntesis del ácido desoxiribonucleico. También tiene propiedades antivirales e inmunosupresoras. Estudios detallados del mecanismo de citotoxicidad *in vitro* sugieren que la principal acción de citarabina es la inhibición de la síntesis de desoxicitidina, aunque la inhibición de cinasas citidílicas y la incorporación del compuesto en los ácidos nucleicos pueden jugar un papel importante en sus acciones citostáticas y acciones citocidales.

6. CONTRAINDICACIONES

Citarabina está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los componentes del fármaco.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General: solo los médicos experimentados en la quimioterapia del cáncer deben usar citarabina.

Para la terapia de inducción, los pacientes deben ser tratados en instalaciones con laboratorio y recursos suficientes de sustento para monitorear la tolerancia al medicamento y para proteger y mantener a un paciente comprometido por toxicidad al medicamento. El principal efecto tóxico de Citarabina es supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Toxicidad menos seria incluye náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, ulceración oral, e insuficiencia hepática.

El médico debe juzgar los posibles beneficios para el paciente contra los efectos tóxicos conocidos de esta droga considerando la conveniencia de la terapia con citarabina. Antes de hacer este juicio o antes del inicio del tratamiento, el médico debe estar familiarizado con el texto siguiente.

Efectos Hematológicos. La citarabina es un potente supresor de la médula ósea; la severidad depende de la dosis de la droga y del esquema de administración. La terapia debe empezar con precaución en pacientes con supresión de la médula ósea pre-existente inducida por medicamentos. Los pacientes que reciben este fármaco deben estar bajo supervisión médica cercana y, durante la terapia de inducción deben tener conteo diario de leucocitos y plaquetas. Los exámenes de la médula ósea deben ser realizados frecuentemente después que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica. Se debe considerar la suspensión o modificación de la terapia cuando la depresión de la médula inducida por medicamentos haya resultado en un conteo plaquetario por debajo de 50,000 o de granulocitos polimorfonucleares por debajo de 1000/mm³. Los conteos de los elementos formes en la sangre periférica pueden continuar disminuyendo después que la droga es descontinuada y pueden alcanzar los niveles más bajos después de intervalos libres de la droga de 12 a 24 días. Cuando esté indicado, reiniciar la terapia ante signos definitivos de recuperación de la médula ósea. Las instalaciones deben estar disponibles para el manejo de complicaciones posiblemente fatales, de supresión de la médula ósea (infección resultante de granulocitopenia y otras defensas corporales deterioradas y hemorragia secundaria a trombocitopenia).

Han ocurrido reacciones anafilácticas con el tratamiento de citarabina. Se ha reportado que la anafilaxia ha resultado en paro cardiopulmonar agudo el cual requirió resucitación. Esto ocurrió inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Esquemas de Altas Dosis. Se ha reportado toxicidad en el sistema nervioso central (SNC), gastrointestinal (GI) y pulmonar severa y en ocasiones fatal (diferente de la observada con regímenes de tratamiento convencionales de citarabina) después de regímenes de dosis altas (2-3 g/m²) de

citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad reversible de córnea y conjuntivitis hemorrágica, que puede prevenirse o disminuir por medio de profilaxis con gotas oculares con corticoesteroides a nivel local; disfunción cerebral y cerebelar generalmente reversible incluyendo cambios en la personalidad, somnolencia, convulsión y coma, ulceración gastrointestinal severa, incluyendo neumatosis cistoide intestinal que produce peritonitis, sepsis y absceso hepático; edema pulmonar, daño hepático con mayor hiperbilirrubinemia; necrosis intestinal; y colitis necrotizante.

Ha ocurrido toxicidad pulmonar severa y a veces fatal, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y edema pulmonar después de los siguientes cronogramas de dosis alta con la terapia de citarabina. Un síndrome de insuficiencia respiratoria súbita, rápidamente progresiva a edema pulmonar y se ha reportado cardiomegalia pronunciada radiográficamente después de la terapia de altas dosis experimentales con el uso de citarabina para el tratamiento de leucemia recurrente.

Se han reportado casos de cardiomiopatía con muerte subsecuente después de la terapia de altas dosis de citarabina y la terapia con ciclofosfamida cuando se usaron para la preparación del trasplante de médula ósea. Esto puede ser dependiente del esquema.

Ha ocurrido neuropatía motora periférica y sensorial después de la consolidación con altas dosis de citarabina, daunorrubicina y asparginasa en pacientes adultos con leucemia aguda no linfocítica. Los pacientes tratados con altas dosis de citarabina deben ser observados por neuropatía ya que las alteraciones del esquema de dosis pueden ser necesarias para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

Se han reportado raramente, erupciones cutáneas severas que lleven a descamación. Es más común observar alopecia con terapia de altas dosis que con los esquemas de tratamiento estándar de citarabina.

Cuando se administran grandes dosis intravenosas rápidamente, los pacientes sufren frecuentemente de náuseas y pueden vomitar por varias horas después de la inyección. Este problema tiende a ser menos severo cuando el fármaco se administra por infusión.

Régimen de dosis Convencional. Se han reportado dolor abdominal (peritonitis) y colitis guayaco positiva, concurrentemente con neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con dosis convencionales de citarabina en combinación con otros fármacos. Los pacientes han respondido al manejo médico no quirúrgico. Se ha reportado parálisis ascendente progresiva tardía con muerte secundaria en niños con LMA después del uso de citarabina intratecal e intravenosa a dosis convencionales en combinación con otros fármacos.

Función hepática y/o renal. El hígado humano desintoxica aparentemente una fracción sustancial de una dosis administrada de citarabina. En particular, los pacientes con deterioro de la función renal o hepática tienen una posibilidad mayor de toxicidad en SNC después de un tratamiento de dosis altas con citarabina. Use la droga con precaución y posiblemente a dosis reducida en pacientes cuya función hepática o renal es deficiente.

Deben realizarse exámenes periódicos de médula ósea, y de función hepática y renal en pacientes que reciben citarabina.

Neurológicos. Se han reportado casos de reacciones adversas neurológicas severas que abarcaron desde cefaleas hasta parálisis, coma y episodios similares a la apoplejía, en su mayoría en jóvenes y adolescentes que recibieron citarabina intravenosa en combinación con metotrexato intratecal.

Síndrome de Lisis Tumoral. Como otros fármacos citotóxicos la citarabina puede inducir hiperuricemia secundaria a una rápida lisis de las células neoplásicas. El médico debe monitorear el nivel de ácido úrico en la sangre y estar preparado para usar medidas de soporte y farmacológicas que podrían ser necesarias para controlar este problema.

Pancreatitis: Se ha reportado pancreatitis aguda en pacientes tratados con citarabina en combinación con otras drogas.

Efectos Inmunosupresores / Incremento de la Susceptibilidad a Infecciones. La administración de vacunas de microorganismos vivos o vivos-atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo la citarabina, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos debe ser evitada en pacientes que reciben citarabina. Pueden administrarse vacunas de microorganismos muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

Síndrome de jadeo: Este producto no contiene alcohol bencílico como excipiente. El alcohol bencílico utilizado como preservador ha sido asociado con eventos adversos graves, incluido el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto comúnmente contienen cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente menores a las informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce la toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado y riñones para detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso pueden tener mayores probabilidades de desarrollar toxicidad (ver sección Restricción de uso durante el embarazo y la lactancia). Si la citarabina en dosis altas se usa en la terapia intratecal, no use un diluyente que contenga alcohol bencílico. Se puede utilizar cloruro de sodio sin conservantes al 0.9% para la reconstitución (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto de citarabina en la capacidad para manejar y usar máquinas no ha sido evaluado sistemáticamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Uso en el embarazo

No hay estudios sobre el uso de citarabina en mujeres embarazadas. Se sabe que la citarabina es teratogénica en algunas especies animales (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). El uso de esta droga en mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas debe ser iniciado solo después de la consideración del beneficio y los peligros potenciales para la madre y el niño. Las mujeres con posibilidad de embarazo deben ser advertidas de evitarlo.

Han nacido niños normales de madres expuestas a la citarabina durante el embarazo (sola o en combinación con otros medicamentos) algunos de estos niños fueron prematuros o con bajo peso en el nacimiento. Algunos de los infantes normales fueron seguidos hasta edades que fluctúan de las 6 semanas hasta los 7 años después de la exposición y no mostraron anormalidades. Un infante aparentemente normal murió a los 90 días por gastroenteritis.

Se han reportado anormalidades congénitas, particularmente cuando el feto ha sido expuesto a la terapia sistémica con citarabina durante el primer trimestre. Estos incluyen defectos distales en extremidades superiores e inferiores y deformidades en la extremidad y la oreja.

Hay reportes de pancitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, anormalidades electrolíticas, eosinofilia transitoria, incremento de niveles IgM e hiperpirexia, han ocurrido sepsis y muerte durante el período neonatal en infantes expuestos a la citarabina *in útero*. Algunos de estos infantes fueron también prematuros.

Se han realizado abortos terapéuticos en mujeres embarazadas en tratamiento con citarabina. Se han reportado fetos normales mientras que hay otros reportes de efectos fetales incluyendo alargamiento del bazo y la anormalidad cromosómica Trisomía C en el tejido coriónico.

Debido al potencial de anormalidades con la terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que este o pueda quedar embarazada mientras este en tratamiento con

citarabina debe ser advertida del riesgo potencial al feto y la recomendación de interrupción del embarazo. Hay un riesgo definido, pero considerablemente reducido, si la terapia es iniciada durante el segundo o tercer trimestre. Aunque se han desarrollado infantes normales de pacientes tratadas en los tres trimestres del embarazo, es aconsejable el seguimiento de esos infantes.

El alcohol bencílico que contiene el diluyente puede atravesar la placenta (ver sección Precauciones generales).

Madres en Lactancia

No se sabe si esta droga es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en infantes en lactancia con citarabina, se debe tomar la decisión entre discontinuar el tratamiento o el amamantamiento, considerando la importancia de la droga para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad (Ver sección Precauciones generales):

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Debido a que la citarabina es un supresor de la médula ósea, se pueden esperar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos como resultado de su administración. La severidad de estas reacciones depende de la dosis y el esquema de tratamiento. También pueden esperarse cambios celulares en la morfología de la médula ósea y frotis de sangre periférica.

Después de 5 días infusiones continuas o inyecciones agudas de 50 a 600 mg/m², la depresión de los glóbulos blancos sigue un curso bifásico. Independientemente del conteo inicial, nivel de dosis o esquema, hay una caída inicial comenzando las 24 horas con un nadir en los días 7-9. Esto es seguido de una breve elevación la cual alcanza su máximo alrededor del día 12. Una segunda y más profunda caída alcanza su nadir en los días 15-24. Hay entonces una rápida elevación hacia la basal en los próximos 10 días. La depresión plaquetaria es observable a los 5 días con una depresión máxima entre los días 12-15. Después de eso, ocurre una rápida elevación a niveles basales en los próximos 10 días.

Infecciones e Infestaciones

Las infecciones viral, bacteriana, micótica, parasitaria, o saprofítica en cualquier lugar del cuerpo, puede estar asociada con el uso de citarabina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresivos después de la dosis que afecta la inmunidad celular humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también pueden ser severas y a veces fatales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

El Síndrome Citarabina

Se ha descrito un síndrome citarabina por Castleberry. Está caracterizado por fiebre, mialgia, dolor óseo, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar general. Ocurre usualmente 6-12 horas después de la administración de la droga. Los corticosteroides han demostrado ser efectivos en el tratamiento o prevención de este síndrome. Si los síntomas del síndrome son considerados tratables, los corticosteroides deben ser contemplados así como la continuación de la terapia con citarabina.

Las reacciones adversas reportadas se enlistan a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según su frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), Poco común ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), Raro ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), y Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas (Terapia Convencional y Dosis Alta)

Infecciones e infestaciones:	
Muy común	Sepsis, neumonía, infección ^a
Frecuencia desconocida	Celulitis en el sitio de la inyección
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:	
Muy común	Insuficiencia de la médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, disminución en el recuento de reticulocitos
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia desconocida	Pérdida del apetito
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia desconocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia desconocida	Conjuntivitis ^b
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia desconocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares:	
Frecuencia desconocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Frecuencia desconocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy común	Estomatitis, úlceras en la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia desconocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepatobiliares:	
Muy común	Función hepática anormal
Frecuencia desconocida	Ictericia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:	
Muy común	Alopecia, sarpullido
Común	Úlcera cutánea
Frecuencia desconocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:	
Muy común	Síndrome de citarabina
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal, retención urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración:	
Muy común	Pirexia
Frecuencia desconocida	Dolor en el pecho, reacción en el sitio de la inyección ^c

Investigaciones:	
Muy común	Biopsia de médula ósea anormal, frotis de sangre anormal
^a puede ser leve, pero puede ser severo y a veces fatal ^b puede ocurrir con sarpullido y puede ser hemorrágico con terapia de alta dosis ^c dolor e inflamación en el sitio de la inyección subcutánea	

Las reacciones adversas informadas en asociación con terapia de dosis altas (ver también la sección Precauciones generales) se incluyen en la siguiente tabla

Tabla de reacciones adversas (Terapia de dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia desconocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia desconocida	Cambios de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy común	Trastornos cerebral, trastorno cerebelar, somnolencia
Frecuencia desconocida	Coma, convulsión, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica
Trastornos oculares:	
Muy común	Trastorno corneal
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia desconocida	Cardiomiopatía ^b , bradicardia sinusal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	
Muy común	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	
Común	Colitis necrotizante
Frecuencia desconocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, neumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuencia desconocida	Lesión hepática, hiperbilirrubinemia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:	
Común	Exfoliación cutánea

^a el cambio en la personalidad se informó en asociación con disfunción cerebral y cerebelar.

^b con muerte subsecuente

Otras reacciones adversas

Se reportó una neumonitis intersticial difusa sin causa aparente que pudo estar relacionada a la citarabina en pacientes tratados con dosis intermedia experimental de este medicamento (1 g/m²) con y sin otros agentes quimioterapéuticos (meta-AMSA, daunorrubicina, VP-16).

Se reportó un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda rápidamente progresiva a edema pulmonar y una cardiomegalia pronunciada radiográficamente después de la dosis alta experimental con citarabina usado para el tratamiento de recaída de leucemia; se reportaron resultados fatales.

Uso Intratecal

Las reacciones más frecuentemente reportadas después de la administración intratecal fueron náusea, vómito y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se ha reportado paraplejia. Se ha reportado leucoencefalopatía necrotizante con o sin crisis convulsivas; en algunos casos los pacientes habían sido tratados con metotrexate intratecal y/o hidrocortisona, así como por la irradiación del sistema nervioso central. Se ha reportado neurotoxicidad aislada. Ocurrió ceguera en dos pacientes en remisión cuyo tratamiento consistió en la combinación de quimioterapia sistémica combinada, irradiación profiláctica del sistema nervioso central y citarabina intratecal.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Digoxina. Se observaron disminuciones reversibles en las concentraciones en estado estacionario de digoxina en el plasma y excreción glucosilada renal en pacientes que se encontraban recibiendo beta-acetilidigoxina y esquemas de quimioterapia que contenían ciclofosfamida, vincristina y prednisona con o sin citarabina o procarbazona. Las concentraciones en estado estacionario de digoxina en el plasma aparentemente no cambiaron. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de digoxina en el plasma podría estar indicado en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia combinados similares. El empleo de digoxina en dichos pacientes puede ser una alternativa.

Gentamicina. Un estudio de interacción *in vitro* entre gentamicina y citarabina mostró un antagonismo relacionado a la citarabina para la susceptibilidad del *K. pneumoniae*. Este estudio sugiere que en pacientes tratados con citarabina y gentamicina para una infección de *K. pneumoniae*, la falta de una respuesta terapéutica rápida puede indicar la necesidad de una reevaluación de la terapia antibacteriana.

Fluorocitosina. La evidencia clínica demostró una posible inhibición de la eficacia de la terapia de fluorocitosina con citarabina. Esto podría deberse a inhibición competitiva potencial de su captación.

Metotrexato. La citarabina intravenosa administrada concomitantemente con metotrexato intratecal puede incrementar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves como la cefalea, la parálisis, el coma y los episodios similares a la apoplejía.

Incompatibilidades

Se sabe que citarabina es físicamente incompatible con heparina, insulina, 5-fluorouracilo, penicilinas como oxacilina y pen-G, succinato sódico de metilprednisolona.

Citarabina no debe mezclarse con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección Dosis y Vía de administración. La compatibilidad debe asegurarse antes de combinarse con cualquier otra sustancia.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Debido a que la citarabina es un supresor de la médula ósea, se pueden esperar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos como resultado de su administración. Deben ser monitoreados con frecuentes conteos de plaquetas, leucocitos y exámenes de la médula ósea.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

La mayor limitante de la toxicidad en la dosis de citarabina observada en todas las especies estudiadas es la mielosupresión, manifestada por megaloblastosis, reticulocitopenia, leucopenia, y trombocitopenia. Otros órganos blanco incluyendo hígado, riñones y cerebro. Se ha reportado un extenso daño cromosomal, incluyendo el rompimiento cromosómico por el uso de citarabina y la transformación maligna de las células de roedores en cultivos. Citarabina es embriotóxico, teratogénico y produjo toxicidad peri- y postnatal en varias especies. No ha habido reportes formales en estudios

de fertilidad, sin embargo se ha observado anormalidades en la cabeza del espermatozoide después de la administración de citarabina en ratones tratados.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

Citarabina no es activa oralmente. El esquema y método de administración varía conforme al esquema terapéutico utilizado. Citarabina puede administrarse por inyección o infusión intravenosa, subcutáneamente (SC), o intratecalmente.

Ha ocurrido tromboflebitis en el lugar de inyección de la droga o infusión en algunos pacientes y rara vez dolor e inflamación en el sitio de inyección subcutánea. En general, la droga ha sido bien tolerada.

Los pacientes pueden tolerar dosis superiores cuando reciben la droga por inyección intravenosa rápida comparada con la infusión lenta. Este fenómeno está relacionado con la rápida inactivación del fármaco y la breve exposición de las células neoplásicas y normales sensibles a niveles significativos después de la inyección rápida. Las células neoplásicas y normales parecen responder de un modo paralelo a estos distintos modos de administración y no se ha demostrado ninguna ventaja clínica clara para ninguno de ellos.

Dosis convencional: en la terapia de inducción de leucemia no linfocítica aguda, la dosis de citarabina usual en combinación con otras drogas anticancerígenas es 100 mg/m²/día por infusión IV continua (días 1-7) o 100 mg/m² IV cada 12 horas (días 1-7).

Dosis alta: 2-3 g/m² como una infusión IV en 1-3 horas suministrado cada 12 horas por 2-6 días con o sin agentes quimioterapéuticos contra el cáncer adicionales. Si se utiliza una terapia con dosis alta, no debe utilizarse un diluyente que contenga alcohol bencílico (vea sección Precauciones generales).

Dosis SC: Generalmente 20-100 mg/m² dependiendo de la indicación a ser tratada y el régimen usado.

Se debe consultar la literatura por las recomendaciones actuales para su uso en leucemia y linfoma no Hodgkin pediátrico.

Uso Intratecal en la Leucemia Meníngea

Cuando se prepara citarabina para uso intratecal, no utilice un diluyente que contenga alcohol bencílico (ver sección Precauciones generales). Muchos médicos reconstituyen con cloruro de sodio al 0.9% sin conservadores para inyectarla inmediatamente.

Se ha usado la citarabina intratecalmente en la leucemia aguda en dosis que fluctúan de 5 mg/m² a 75 mg/m² de superficie corporal. La frecuencia de administración varía de una vez al día por 4 días a una vez cada 4 días. La dosis más frecuentemente usada fue 30 mg/m² cada 4 días hasta que el líquido cefalorraquídeo se reporte normal seguido por un tratamiento adicional. El esquema de dosis esta usualmente regido por el tipo y severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y la respuesta a la terapia previa.

La citarabina se ha usado intratecalmente con succinato sódico de hidrocortisona y metotrexate, ambos como profilaxis en niños recientemente diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, así como en el tratamiento de leucemia meníngea. Sullivan ha reportado que la terapia profiláctica triple ha prevenido enfermedad de SNC en etapas posteriores y ha resultado en tasas de supervivencia y cura general similares a las que se observan en pacientes en los que se usó radiación a Sistema Nervioso Central (SNC) y metotrexate intratecal como profilaxis inicial para SNC. La dosis de citarabina fue 30 mg/m², 15 mg/m² de succinato sódico de hidrocortisona, y 15 mg/m² de metotrexate (una dosis única máxima absoluta de 15 mg de metotrexate). El médico debe conocer el régimen y

tener en cuenta que la dosis de metotrexate en pacientes pediátricos se basa en la edad en lugar de la superficie corporal.

La triple terapia profiláctica después del tratamiento exitoso del episodio meníngeo agudo puede ser útil. El médico debe familiarizarse con la literatura actual antes de instituir dicho programa.

La citarabina suministrada intratecalmente puede causar toxicidad sistémica y se indica monitoreo cuidadoso del sistema hematopoyético. Pueden ser necesarias modificaciones de la terapia anti-leucemia. Una toxicidad mayor es rara. (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). Cuando se administra la citarabina intratecal e intravenosamente a los pocos días, hay un riesgo incrementado de la toxicidad de la médula ósea, sin embargo, en la enfermedad severa que amenaza la vida, el uso concurrente de la citarabina intravenosa e intratecal es dejado a discreción del médico tratante.

El involucro leucémico focal del SNC puede no responder a la citarabina y puede ser mejor tratada con radioterapia.

Compatibilidades del fármaco

La citarabina es compatible con las siguientes drogas, en concentraciones específicas, en Dextrosa al 5% en agua por 8 horas: citarabina 0.8 mg/ml y Cefalotina Sódica 1.0 mg/ml; citarabina 0.4 mg/ml y fosfato sódico de prednisolona 0.2 mg/ml; citarabina 16 mcg/ml y sulfato de vincristina 4 mcg/ml. La citarabina es también compatible físicamente con el metotrexate.

Uso en Niños

Similar al uso en adultos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un antídoto para la sobredosificación de la citarabina. Dosis de 4.5g/m^2 por infusión intravenosa de 1 hora cada 12 horas por 12 dosis ha causado un incremento inaceptable en la toxicidad irreversible del SNC y muerte.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 500 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Medicamento de alto riesgo.

No se use en el embarazo y lactancia.

Antes de administrarse dilúyase previamente en 10 ml de agua inyectable con alcohol bencílico al 0.945% p/v adicionado como conservador, solución de dextrosa al 5% o solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%.

Soluciones reconstituidas con agua con alcohol bencílico pueden ser almacenadas a temperatura a no más de 30°C por 24 hrs.

Si se usa el producto intratecalmente o a altas dosis no se debe usar diluyente que contenga alcohol bencílico.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 74316 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415D0198
Fecha de aprobación: 24-Nov-2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	24 agosto de 2017
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L. Carpio
Fecha de Aprobación:	25/08/2017CDS v 10.0 del 22 de Junio del 2107
Referencia:	Actualización en los rubros: 5.Farmacocinética y farmacodinamia y 9. Reacciones secundarias y adversas.
Motivo y descripción del cambio:	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Cytosar U[®]
Citarabina
Solución
500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cytosar- U[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Citarabina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula con liofilizado contiene:

Citarabina *500 mg*

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La citarabina está indicada principalmente para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos y niños. También se ha encontrado útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica crónica (fase blástica). La citarabina puede ser usada sola o en combinación con otros agentes antineoplásicos; los mejores resultados se obtuvieron frecuentemente con la terapia combinada. Las remisiones inducidas por la citarabina no seguidas por tratamiento de mantenimiento han sido breves.

La citarabina ha sido usada experimentalmente en una variedad de enfermedades neoplásicas. En general, pocos pacientes con tumores sólidos han sido beneficiados.

Los niños con linfoma no Hodgkin se han beneficiado de un programa de combinación de medicamentos (LSA2L2) que incluye citarabina.

La citarabina en un régimen de altas dosis con o sin agentes quimioterapéuticos adicionales contra el cáncer, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de leucemia de riesgo pobre, leucemia refractaria y recaída de leucemia aguda.

Citarabina sola o en combinación con otros medicamentos (metotrexate, succinato sódico de hidrocortisona) se usa intratecalmente para profilaxis o tratamiento de leucemia meníngea.

5. CONTRAINDICACIONES

Citarabina está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los componentes del fármaco.

6. PRECAUCIONES GENERALES

General: solo los médicos experimentados en la quimioterapia del cáncer deben usar citarabina.

Para la terapia de inducción, los pacientes deben ser tratados en instalaciones con laboratorio y recursos suficientes de sustento para monitorear la tolerancia al medicamento y para proteger y mantener a un paciente comprometido por toxicidad al medicamento. El principal efecto tóxico de Citarabina es supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Toxicidad menos seria incluye náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, ulceración oral, e insuficiencia hepática.

El médico debe juzgar los posibles beneficios para el paciente contra los efectos tóxicos conocidos de esta droga considerando la conveniencia de la terapia con citarabina. Antes de hacer este juicio o antes del inicio del tratamiento, el médico debe estar familiarizado con el texto siguiente.

Efectos Hematológicos. La citarabina es un potente supresor de la médula ósea; la severidad depende de la dosis de la droga y del esquema de administración. La terapia debe empezar con precaución en pacientes con supresión de la médula ósea pre-existente inducida por medicamentos. Los pacientes que reciben este fármaco deben estar bajo supervisión médica cercana y, durante la terapia de inducción deben tener conteo diario de leucocitos y plaquetas. Los exámenes de la médula ósea deben ser realizados frecuentemente después que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica. Se debe considerar la suspensión o modificación de la terapia cuando la depresión de la médula inducida por medicamentos haya resultado en un conteo plaquetario por debajo de 50,000 o de granulocitos polimorfonucleares por debajo de 1000/mm³. Los conteos de los elementos formes en la sangre periférica pueden continuar disminuyendo después que la droga es descontinuada y pueden alcanzar los niveles más bajos después de intervalos libres de la droga de 12 a 24 días. Cuando esté indicado, reiniciar la terapia ante signos definitivos de recuperación de la médula ósea. Las instalaciones deben estar disponibles para el manejo de complicaciones posiblemente fatales, de supresión de la médula ósea (infección resultante de granulocitopenia y otras defensas corporales deterioradas y hemorragia secundaria a trombocitopenia).

Han ocurrido reacciones anafilácticas con el tratamiento de citarabina. Se ha reportado que la anafilaxia ha resultado en paro cardiopulmonar agudo el cual requirió resucitación. Esto ocurrió inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Esquemas de Altas Dosis. Se ha reportado toxicidad en el sistema nervioso central (SNC), gastrointestinal (GI) y pulmonar severa y en ocasiones fatal (diferente de la observada con regímenes de tratamiento convencionales de citarabina) después de regímenes de dosis altas (2-3 g/m²) de citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad reversible de córnea y conjuntivitis hemorrágica, que puede prevenirse o disminuir por medio de profilaxis con gotas oculares con corticoesteroides a nivel local; disfunción cerebral y cerebelar generalmente reversible incluyendo cambios en la personalidad, somnolencia, convulsión y coma, ulceración gastrointestinal severa, incluyendo neumatosis cistoide intestinal que produce peritonitis, sepsis y absceso hepático; edema pulmonar, daño hepático con mayor hiperbilirrubinemia; necrosis intestinal; y colitis necrotizante.

Ha ocurrido toxicidad pulmonar severa y a veces fatal, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y edema pulmonar después de los siguientes cronogramas de dosis alta con la terapia de citarabina. Un síndrome de insuficiencia respiratoria súbita, rápidamente progresiva a edema pulmonar y se ha reportado cardiomegalia pronunciada radiográficamente después de la terapia de altas dosis experimentales con el uso de citarabina para el tratamiento de leucemia recurrente.

Se han reportado casos de cardiomiopatía con muerte subsecuente después de la terapia de altas dosis de citarabina y la terapia con ciclofosfamida cuando se usaron para la preparación del trasplante de médula ósea. Esto puede ser dependiente del esquema.

Ha ocurrido neuropatía motora periférica y sensorial después de la consolidación con altas dosis de citarabina, daunorubicina y asparginasa en pacientes adultos con leucemia aguda no linfocítica. Los pacientes tratados con altas dosis de citarabina deben ser observados por neuropatía ya que las alteraciones del esquema de dosis pueden ser necesarias para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

Se han reportado raramente, erupciones cutáneas severas que lleven a descamación. Es más común observar alopecia con terapia de altas dosis que con los esquemas de tratamiento estándar de citarabina.

Cuando se administran grandes dosis intravenosas rápidamente, los pacientes sufren frecuentemente de náuseas y pueden vomitar por varias horas después de la inyección. Este problema tiende a ser menos severo cuando el fármaco se administra por infusión.

Régimen de dosis Convencional. Se han reportado dolor abdominal (peritonitis) y colitis guayaco positiva, concurrentemente con neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con dosis convencionales de citarabina en combinación con otros fármacos. Los pacientes han respondido al manejo médico no quirúrgico. Se ha reportado parálisis ascendente progresiva tardía con muerte secundaria en niños con LMA después del uso de citarabina intratecal e intravenosa a dosis convencionales en combinación con otros fármacos.

Función hepática y/o renal. El hígado humano desintoxica aparentemente una fracción sustancial de una dosis administrada de citarabina. En particular, los pacientes con deterioro de la función renal o hepática tienen una posibilidad mayor de toxicidad en SNC después de un tratamiento de dosis altas con citarabina. Use la droga con precaución y posiblemente a dosis reducida en pacientes cuya función hepática o renal es deficiente.

Deben realizarse exámenes periódicos de médula ósea, y de función hepática y renal en pacientes que reciben citarabina.

Neurológicos. Se han reportado casos de reacciones adversas neurológicas severas que abarcaron desde cefaleas hasta parálisis, coma y episodios similares a la apoplejía, en su mayoría en jóvenes y adolescentes que recibieron citarabina intravenosa en combinación con metotrexato intratecal.

Síndrome de Lisis Tumoral. Como otros fármacos citotóxicos la citarabina puede inducir hiperuricemia secundaria a una rápida lisis de las células neoplásicas. El médico debe monitorear el nivel de ácido úrico en la sangre y estar preparado para usar medidas de soporte y farmacológicas que podrían ser necesarias para controlar este problema.

Pancreatitis: Se ha reportado pancreatitis aguda en pacientes tratados con citarabina en combinación con otras drogas.

Efectos Inmunosupresores / Incremento de la Susceptibilidad a Infecciones. La administración de vacunas de microorganismos vivos o vivos-atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo la citarabina, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos debe ser evitada en pacientes que reciben citarabina. Pueden administrarse vacunas de microorganismos muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

Síndrome de jadeo: Este producto no contiene alcohol bencílico como excipiente. El alcohol bencílico utilizado como preservador ha sido asociado con eventos adversos graves, incluido el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto comúnmente contienen cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente menores a las informadas en asociación con el "síndrome de jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce la toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado y riñones para detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso pueden tener mayores probabilidades de desarrollar toxicidad (ver sección Restricción de uso durante el embarazo y la lactancia). Si la citarabina en dosis altas se usa en la terapia intratecal, no use un diluyente que contenga alcohol bencílico. Se puede utilizar cloruro de sodio sin conservantes al 0.9% para la reconstitución (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto de citarabina en la capacidad para manejar y usar máquinas no ha sido evaluado sistemáticamente.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Uso en el embarazo

No hay estudios sobre el uso de citarabina en mujeres embarazadas. Se sabe que la citarabina es teratogénica en algunas especies animales (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). El uso de esta droga en mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas debe ser iniciado solo después de la consideración del beneficio y los peligros potenciales para la madre y el niño. Las mujeres con posibilidad de embarazo deben ser advertidas de evitarlo.

Han nacido niños normales de madres expuestas a la citarabina durante el embarazo (sola o en combinación con otros medicamentos) algunos de estos niños fueron prematuros o con bajo peso en el nacimiento. Algunos de los infantes normales fueron seguidos hasta edades que fluctúan de las 6 semanas hasta los 7 años después de la exposición y no mostraron anormalidades. Un infante aparentemente normal murió a los 90 días por gastroenteritis.

Se han reportado anormalidades congénitas, particularmente cuando el feto ha sido expuesto a la terapia sistémica con citarabina durante el primer trimestre. Estos incluyen defectos distales en extremidades superiores e inferiores y deformidades en la extremidad y la oreja.

Hay reportes de pancitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, anormalidades electrolíticas, eosinofilia transitoria, incremento de niveles IgM e hiperpirexia, han ocurrido sepsis y muerte durante el período neonatal en infantes expuestos a la citarabina *in útero*. Algunos de estos infantes fueron también prematuros.

Se han realizado abortos terapéuticos en mujeres embarazadas en tratamiento con citarabina. Se han reportado fetos normales mientras que hay otros reportes de efectos fetales incluyendo alargamiento del bazo y la anormalidad cromosómica Trisomía C en el tejido coriónico.

Debido al potencial de anormalidades con la terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que este o pueda quedar embarazada mientras este en tratamiento con citarabina debe ser advertida del riesgo potencial al feto y la recomendación de interrupción del embarazo. Hay un riesgo definido, pero considerablemente reducido, si la terapia es iniciada durante el segundo o tercer trimestre. Aunque se han desarrollado infantes normales de pacientes tratadas en los tres trimestres del embarazo, es aconsejable el seguimiento de esos infantes.

El alcohol bencílico que contiene el diluyente puede atravesar la placenta (ver sección Precauciones generales).

Madres en Lactancia

No se sabe si esta droga es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y por el potencial de reacciones adversas serias en infantes en lactancia con citarabina, se debe tomar la decisión entre discontinuar el tratamiento o el amamantamiento, considerando la importancia de la droga para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad (Ver sección Precauciones generales):

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Debido a que la citarabina es un supresor de la médula ósea, se pueden esperar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos como resultado de su administración. La

severidad de estas reacciones depende de la dosis y el esquema de tratamiento. También pueden esperarse cambios celulares en la morfología de la médula ósea y frotis de sangre periférica.

Después de 5 días infusiones continuas o inyecciones agudas de 50 a 600 mg/m², la depresión de los glóbulos blancos sigue un curso bifásico. Independientemente del conteo inicial, nivel de dosis o esquema, hay una caída inicial comenzando las 24 horas con un nadir en los días 7-9. Esto es seguido de una breve elevación la cual alcanza su máximo alrededor del día 12. Una segunda y más profunda caída alcanza su nadir en los días 15-24. Hay entonces una rápida elevación hacia la basal en los próximos 10 días. La depresión plaquetaria es observable a los 5 días con una depresión máxima entre los días 12-15. Después de eso, ocurre una rápida elevación a niveles basales en los próximos 10 días.

Infecciones e Infestaciones

Las infecciones viral, bacteriana, micótica, parasitaria, o saprofitica en cualquier lugar del cuerpo, puede estar asociada con el uso de citarabina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresivos después de la dosis que afecta la inmunidad celular humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también pueden ser severas y a veces fatales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

El Síndrome Citarabina

Se ha descrito un síndrome citarabina por Castleberry. Está caracterizado por fiebre, mialgia, dolor óseo, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar general. Ocurre usualmente 6-12 horas después de la administración de la droga. Los corticosteroides han demostrado ser efectivos en el tratamiento o prevención de este síndrome. Si los síntomas del síndrome son considerados tratables, los corticosteroides deben ser contemplados así como la continuación de la terapia con citarabina.

Las reacciones adversas reportadas se enlistan a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según su frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy común (≥10%), Común (≥1%, <10%), Poco común (≥0.1%, <1%), Raro (≥0.01%, <0.1%), y Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas (Terapia Convencional y Dosis Alta)

Infecciones e infestaciones:	
Muy común	Sepsis, neumonía, infección ^a
Frecuencia desconocida	Celulitis en el sitio de la inyección
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:	
Muy común	Insuficiencia de la médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, disminución en el recuento de reticulocitos
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia desconocida	Pérdida del apetito
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia desconocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia desconocida	Conjuntivitis ^b

Trastornos cardíacos:	
Frecuencia desconocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares:	
Frecuencia desconocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Frecuencia desconocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy común	Estomatitis, úlceras en la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómito, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia desconocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepato biliares:	
Muy común	Función hepática anormal
Frecuencia desconocida	Ictericia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:	
Muy común	Alopecia, sarpullido
Común	Úlcera cutánea
Frecuencia desconocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:	
Muy común	Síndrome de citarabina
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal, retención urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración:	
Muy común	Pirexia
Frecuencia desconocida	Dolor en el pecho, reacción en el sitio de la inyección ^c
Investigaciones:	
Muy común	Biopsia de médula ósea anormal, frotis de sangre anormal
^a puede ser leve, pero puede ser severo y a veces fatal	
^b puede ocurrir con sarpullido y puede ser hemorrágico con terapia de alta dosis	
^c dolor e inflamación en el sitio de la inyección subcutánea	

Las reacciones adversas informadas en asociación con terapia de dosis altas (ver también la sección Precauciones generales) se incluyen en la siguiente tabla

Tabla de reacciones adversas (Terapia de dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia desconocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia desconocida	Cambios de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy común	Trastornos cerebral, trastorno cerebelar, somnolencia
Frecuencia desconocida	Coma, convulsión, neuropatía motora periférica, neuropatía

	sensorial periférica
Trastornos oculares:	
Muy común	Trastorno corneal
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia desconocida	Cardiomiopatía ^b , bradicardia sinusal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	
Muy común	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	
Común	Colitis necrotizante
Frecuencia desconocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, neumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuencia desconocida	Lesión hepática, hiperbilirrubinemia
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:	
Común	Exfoliación cutánea

^a el cambio en la personalidad se informó en asociación con disfunción cerebral y cerebelar.

^b con muerte subsecuente

Otras reacciones adversas

Se reportó una neumonitis intersticial difusa sin causa aparente que pudo estar relacionada a la citarabina en pacientes tratados con dosis intermedia experimental de este medicamento (1 g/m²) con y sin otros agentes quimioterapéuticos (meta-AMSA, daunorrubicina, VP-16).

Se reportó un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda rápidamente progresiva a edema pulmonar y una cardiomegalia pronunciada radiográficamente después de la dosis alta experimental con citarabina usado para el tratamiento de recaída de leucemia; se reportaron resultados fatales.

Uso Intratecal

Las reacciones más frecuentemente reportadas después de la administración intratecal fueron náusea, vómito y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se ha reportado paraplejia. Se ha reportado leucoencefalopatía necrotizante con o sin crisis convulsivas; en algunos casos los pacientes habían sido tratados con metotrexate intratecal y/o hidrocortisona, así como por la irradiación del sistema nervioso central. Se ha reportado neurotoxicidad aislada. Ocurrió ceguera en dos pacientes en remisión cuyo tratamiento consistió en la combinación de quimioterapia sistémica combinada, irradiación profiláctica del sistema nervioso central y citarabina intratecal.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Digoxina. Se observaron disminuciones reversibles en las concentraciones en estado estacionario de digoxina en el plasma y excreción glucosilada renal en pacientes que se encontraban recibiendo beta-acetildigoxina y esquemas de quimioterapia que contenían ciclofosfamida, vincristina y prednisona con o sin citarabina o procarbazona. Las concentraciones en estado estacionario de digitoxina en el plasma aparentemente no cambiaron. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de digoxina en el plasma podría estar indicado en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia combinados similares. El empleo de digitoxina en dichos pacientes puede ser una alternativa.

Gentamicina. Un estudio de interacción *in vitro* entre gentamicina y citarabina mostró un antagonismo relacionado a la citarabina para la susceptibilidad del *K. pneumoniae*. Este estudio sugiere que en pacientes tratados con citarabina y gentamicina para una infección de *K. pneumoniae*, la falta de una

respuesta terapéutica rápida puede indicar la necesidad de una reevaluación de la terapia antibacteriana.

Fluorocitosina. La evidencia clínica demostró una posible inhibición de la eficacia de la terapia de fluorocitosina con citarabina. Esto podría deberse a inhibición competitiva potencial de su captación.

Metotrexato. La citarabina intravenosa administrada concomitantemente con metotrexato intratecal puede incrementar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves como la cefalea, la parálisis, el coma y los episodios similares a la apoplejía.

Incompatibilidades

Se sabe que citarabina es físicamente incompatible con heparina, insulina, 5-fluorouracilo, penicilinas como oxacilina y pen-G, succinato sódico de metilprednisolona.

Citarabina no debe mezclarse con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección Dosis y Vía de administración. La compatibilidad debe de asegurarse antes de combinarse con cualquier otra sustancia.

10. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Debido a que la citarabina es un supresor de la médula ósea, se pueden esperar anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos como resultado de su administración. Deben ser monitoreados con frecuentes conteos de plaquetas, leucocitos y exámenes de la médula ósea.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

Citarabina no es activa oralmente. El esquema y método de administración varía conforme al esquema terapéutico utilizado. Citarabina puede administrarse por inyección o infusión intravenosa, subcutáneamente (SC), o intratecalmente.

Ha ocurrido tromboflebitis en el lugar de inyección de la droga o infusión en algunos pacientes y rara vez dolor e inflamación en el sitio de inyección subcutánea. En general, la droga ha sido bien tolerada.

Los pacientes pueden tolerar dosis superiores cuando reciben la droga por inyección intravenosa rápida comparada con la infusión lenta. Este fenómeno está relacionado con la rápida inactivación del fármaco y la breve exposición de las células neoplásicas y normales sensibles a niveles significativos después de la inyección rápida. Las células neoplásicas y normales parecen responder de un modo paralelo a estos distintos modos de administración y no se ha demostrado ninguna ventaja clínica clara para ninguno de ellos.

Dosis convencional: en la terapia de inducción de leucemia no linfocítica aguda, la dosis de citarabina usual en combinación con otras drogas anticancerígenas es 100 mg/m²/día por infusión IV continua (días 1-7) o 100 mg/m² IV cada 12 horas (días 1-7).

Dosis alta: 2-3 g/m² como una infusión IV en 1-3 horas suministrado cada 12 horas por 2 -6 días con o sin agentes quimioterapéuticos contra el cáncer adicionales. Si se utiliza una terapia con dosis alta, no debe utilizarse un diluyente que contenga alcohol bencílico (vea sección Precauciones generales).

Dosis SC: Generalmente 20-100 mg/m² dependiendo de la indicación a ser tratada y el régimen usado.

Se debe consultar la literatura por las recomendaciones actuales para su uso en leucemia y linfoma no Hodgkin pediátrico.

Uso Intratecal en la Leucemia Meníngea

Cuando se prepara citarabina para uso intratecal, no utilice un diluyente que contenga alcohol bencílico (ver sección Precauciones generales). Muchos médicos reconstituyen con cloruro de sodio al 0.9% sin conservadores para inyectarla inmediatamente.

Se ha usado la citarabina intratecalmente en la leucemia aguda en dosis que fluctúan de 5 mg/m² a 75 mg/m² de superficie corporal. La frecuencia de administración varía de una vez al día por 4 días a una vez cada 4 días. La dosis más frecuentemente usada fue 30 mg/m² cada 4 días hasta que el líquido cefalorraquídeo se reporte normal seguido por un tratamiento adicional. El esquema de dosis esta usualmente regido por el tipo y severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y la respuesta a la terapia previa.

La citarabina se ha usado intratecalmente con succinato sódico de hidrocortisona y metotrexate, ambos como profilaxis en niños recientemente diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, así como en el tratamiento de leucemia meníngea. Sullivan ha reportado que la terapia profiláctica triple ha prevenido enfermedad de SNC en etapas posteriores y ha resultado en tasas de supervivencia y cura general similares a las que se observan en pacientes en los que se usó radiación a Sistema Nervioso Central (SNC) y metotrexate intratecal como profilaxis inicial para SNC. La dosis de citarabina fue 30 mg/m², 15 mg/m² de succinato sódico de hidrocortisona, y 15 mg/m² de metotrexate (una dosis única máxima absoluta de 15 mg de metotrexate). El médico debe conocer el régimen y tener en cuenta que la dosis de metotrexate en pacientes pediátricos se basa en la edad en lugar de la superficie corporal.

La triple terapia profiláctica después del tratamiento exitoso del episodio meníngeo agudo puede ser útil. El médico debe familiarizarse con la literatura actual antes de instituir dicho programa.

La citarabina suministrada intratecalmente puede causar toxicidad sistémica y se indica monitoreo cuidadoso del sistema hematopoyético. Pueden ser necesarias modificaciones de la terapia anti-leucemia. Una toxicidad mayor es rara. (Ver secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). Cuando se administra la citarabina intratecal e intravenosamente a los pocos días, hay un riesgo incrementado de la toxicidad de la médula ósea, sin embargo, en la enfermedad severa que amenaza la vida, el uso concurrente de la citarabina intravenosa e intratecal es dejado a discreción del médico tratante.

El involucro leucémico focal del SNC puede no responder a la citarabina y puede ser mejor tratada con radioterapia.

Compatibilidades del fármaco

La citarabina es compatible con las siguientes drogas, en concentraciones específicas, en Dextrosa al 5% en agua por 8 horas: citarabina 0.8 mg/ml y Cefalotina Sódica 1.0 mg/ml; citarabina 0.4 mg/ml y fosfato sódico de prednisolona 0.2 mg/ml; citarabina 16 mcg/ml y sulfato de vincristina 4 mcg/ml. La citarabina es también compatible físicamente con el metotrexate.

Uso en Niños

Similar al uso en adultos.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un antídoto para la sobredosificación de la citarabina. Dosis de 4.5g/m² por infusión intravenosa de 1 hora cada 12 horas por 12 dosis ha causado un incremento inaceptable en la toxicidad irreversible del SNC y muerte.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampulla con 500 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.
Medicamento de alto riesgo.
No se use en el embarazo y lactancia.

Antes de administrarse dilúyase previamente en 10 ml de agua inyectable con alcohol bencílico al 0.945% p/v adicionado como conservador, solución de dextrosa al 5% o solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%.

Soluciones reconstituidas con agua con alcohol bencílico pueden ser almacenadas a temperatura a no más de 30°C por 24 hrs.

Si se usa el producto intratecalmente o a altas dosis no se debe usar diluyente que contenga alcohol bencílico.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C. P. 50140
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 74316 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415D0198
Fecha de aprobación: 24-Nov-2017

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	24 agosto de 2017
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L. Carpio
Fecha de Aprobación:	25/08/2017CDS v 10.0 del 22 de Junio del 2107
Referencia:	Actualización en los rubros: 5.Farmacocinética y farmacodinamia y 9. Reacciones secundarias y adversas.
Motivo y descripción del cambio:	