

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citarabina Pfizer 20mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 20 mg de citarabina.

Cada vial de 5 ml de solución inyectable contiene 100 mg de citarabina.

Cada vial de 25 ml de solución inyectable contiene 500 mg de citarabina.

Excipiente con efecto conocido:

1 ml de solución contiene 2,67 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y en niños. También ha demostrado ser útil en el tratamiento de otras leucemias agudas y en la leucemia mieloide crónica (fase blástica).

Administrada por vía intratecal sola o en combinación con otros fármacos, citarabina está indicada para la profilaxis y el tratamiento de la leucemia meníngea.

Citarabina se puede usar sola o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos. Con la terapia combinada se obtienen generalmente mejores resultados

4.2. Posología y forma de administración

La administración de citarabina, como el resto de los citostáticos, deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

Posología

Para obtener óptimos resultados terapéuticos y mínimos efectos adversos, la dosis de citarabina habrá de estar basada en la tolerancia del paciente y en la respuesta clínica y hematológica según los protocolos de tratamiento existentes.

La posología se adaptará convenientemente a cada tratamiento, debido a que citarabina puede ser utilizada sola o en combinación con otros agentes. Es altamente recomendable consultar protocolos específicos de tratamiento. Como pauta orientativa:

Leucemia mieloide aguda: La dosis habitual en monoterapia para inducción de la remisión de la leucemia mieloide aguda son 200 mg/m²/24 horas en perfusión continua durante 5 días y repitiendo el ciclo cada 2 semanas aproximadamente.

En quimioterapia combinada con otros agentes, la dosis habitual para inducción de la remisión en leucemia mieloide aguda es de 100-200 mg/m²/24 horas en bolo o en perfusión durante 5-10 días.

La terapia de mantenimiento se inicia después de la inducción o una vez alcanzada la remisión. La posología varía de un paciente a otro. Se administra, generalmente en monoterapia, en una dosis única de 1 o 1,5 mg/kg/día por vía subcutánea a intervalos de 1 - 4 semanas o una dosis de 70-200 mg/m² diariamente en bolo o en perfusión durante 2-5 días, a intervalos de un mes.

En pacientes con leucemia aguda secundaria o refractaria se han utilizado dosis de citarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterápicos, de 2-3 g/m² en perfusión de 1-3 horas, cada 12 horas durante 6 días.

Leucemia linfoide aguda: Citarabina se administra en combinación con otros agentes antineoplásicos como parte de complejos tratamientos para la inducción y consolidación de la remisión de la leucemia linfoide aguda. Consulte protocolos de tratamiento existentes para la dosis y vía de administración de la citarabina en monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Leucemia mieloide crónica: Consulte protocolos de tratamiento existentes para la dosis y vía de administración de la citarabina en monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Leucemia meníngea: Citarabina se ha utilizado por vía intratecal para el tratamiento de la leucemia aguda en un intervalo de dosis de 5-75 mg/m². Se puede administrar una vez al día durante 4 días o una vez cada 4 días. La dosis usada más frecuentemente es de 30 mg/m² cada 4 días hasta la normalización del líquido cefalorraquídeo, seguido de un ciclo de tratamiento adicional. El esquema de dosificación se suele determinar en función del tipo y la gravedad de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, así como de la respuesta del paciente a terapias previas.

Citarabina se ha utilizado por vía intratecal en terapia combinada con hidrocortisona y metotrexato como profilaxis de leucemia meníngea en niños recientemente diagnosticados de leucemia linfoide aguda, así como también en el tratamiento de la leucemia meníngea.

Población pediátrica

Las dosis en niños son similares a las dosis en adultos. No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el hígado es el principal lugar de la inactivación de la citarabina y de su metabolito, el uracil arabinósido, que se excretan en la orina. El metabolito no es farmacológicamente activo aunque su acumulación en el sistema nervioso central puede dar lugar a una toxicidad cerebelosa aguda. Sobre esta base, se recomienda que el límite para la sustancia relacionada, el uracil arabinósido, no sea superior a 0,2 mg/ml para garantizar una mayor seguridad del paciente.

No existe suficiente información procedente de estudios clínicos que permitan hacer recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Se ha informado que la edad avanzada es un factor de riesgo de toxicidad neurológica incluyendo toxicidad del cerebelo. La citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (pacientes >60 años).

Forma de administración

La solución puede administrarse por vía intravenosa como inyección rápida (en bolo) o en perfusión, por vía subcutánea y por vía intratecal. Citarabina no es activa por vía oral. Dosis totales altas son mejor toleradas cuando se administran en bolo que en perfusión lenta, aunque no se ha podido demostrar una diferencia clara entre ambos tipos de administración. Cuando se administre citarabina por vía intravenosa a dosis altas o bien por vía intratecal, no se deben emplear solventes que contengan alcohol bencílico (ver sección 4.4). Una práctica habitual es realizar la dilución con suero salino 9 mg/ml (0,9%) libre de conservantes y usar inmediatamente.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No debe considerarse el tratamiento con citarabina en pacientes con mielosupresión inducida por el fármaco preexistente, a menos que el médico estime que este tratamiento ofrece la alternativa más prometedora al paciente.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Debe realizarse una estrecha monitorización en los pacientes en tratamiento con citarabina. El tratamiento con citarabina se debe realizar exclusivamente en régimen hospitalario.

La citarabina es un potente depresor de la médula ósea. El tratamiento deberá iniciarse con precaución en pacientes con depresión medular preexistente inducida farmacológicamente. Como consecuencia de su efecto sobre la médula ósea, pueden aparecer leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los pacientes que reciban este fármaco deberán someterse a una estrecha vigilancia médica y durante la terapia de inducción deberán realizarse diariamente recuentos leucocitarios y de plaquetas. Deberán realizarse exámenes de médula ósea frecuentes después de que los blastocitos hayan desaparecido de la sangre periférica. Se dispondrá de las medidas necesarias para tratar las posibles complicaciones derivadas de la depresión medular como, por ejemplo, infecciones derivadas de la granulocitopenia y hemorragias secundarias a trombocitopenia.

Se han producido reacciones anafilácticas con el tratamiento con citarabina con un caso de anafilaxia que causó parada cardiorrespiratoria aguda y que requirió reanimación. Ello se produjo inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Se ha descrito toxicidad grave, y en ocasiones mortal, del SNC y los aparatos digestivo y respiratorio (distintas de las observadas con pautas terapéuticas convencionales de citarabina) tras administrar algunas pautas posológicas experimentales de citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible;

disfunción cerebral y cerebelosa, normalmente reversible; somnolencia; convulsiones; úlceras gastrointestinales graves, incluyendo neumatosis quística intestinal, que provoca peritonitis; septicemia y absceso hepático, y edema pulmonar.

Precauciones

En caso de depresión medular con recuento de leucocitos polimorfonucleares por debajo de 1.000/mm³ o el plaquetario por debajo de 50.000/mm³, se suspenderá o modificará el tratamiento. Aunque se suspenda el tratamiento, la disminución de elementos formes en sangre periférica puede continuar, alcanzando los niveles más bajos entre los 12 y los 24 días. Si está indicado, se restablecerá la terapia cuando aparezcan signos claros de recuperación medular, tras sucesivos estudios de la médula ósea. Puede producirse una pérdida de control de la enfermedad en pacientes en los que no se administre el fármaco de nuevo hasta que se restablezcan los valores normales de elementos formes en sangre periférica.

Durante el tratamiento con citarabina pueden aparecer náuseas y vómitos de horas de duración, cuando se administran dosis altas por vía intravenosa de forma rápida. Este problema tiende a ser menos grave cuando el fármaco es perfundido.

Se ha descrito dolor abdominal a la palpación (peritonitis) y colitis con guayacol en heces positivo, con neutropenia y trombocitopenia concurrente, en pacientes tratados con dosis convencionales de citarabina en combinación con otros fármacos. Los pacientes han respondido al tratamiento farmacológico no quirúrgico.

Se han producido neuropatías sensoriales y motoras periféricas tras la consolidación con dosis altas de citarabina, daunorubicina y asparaginasa en pacientes adultos con leucemia no linfocítica aguda. Debe monitorizarse la posible aparición de neuropatías en pacientes tratados con dosis altas de citarabina, ya que posiblemente sea necesario alterar la pauta posológica para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

Tras la administración de dosis altas de citarabina se ha observado toxicidad pulmonar grave, y en ocasiones mortal, síndrome de distrés respiratorio en adultos y edema pulmonar.

Se han descrito casos de cardiomiopatía con muerte subsiguiente tras tratamiento experimental con dosis altas de citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se usa en la preparación para el trasplante de médula ósea. Esto podría depender de la pauta posológica.

En algunos pacientes, se ha producido tromboflebitis en el lugar de la inyección o perfusión y en el lugar de la inyección subcutánea. Raramente se ha observado dolor e inflamación.

Una importante fracción de la dosis administrada se metaboliza a nivel hepático. Se utilizará con precaución, considerando una posible disminución de la dosis, en pacientes con deterioro de la función hepática o renal pues en estos pacientes es mayor la probabilidad de que aparezcan efectos tóxicos en el sistema nervioso central si se administran dosis elevadas.

Se deben realizar controles analíticos periódicos de la función hepática, renal y medular en pacientes que estén recibiendo citarabina.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves, desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, la mayoría de ellos en personas jóvenes y adolescentes a los que se les había administrado citarabina por vía intravenosa en combinación con metotrexato por vía intratecal.

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, citarabina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre, así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Se tendrá precaución en pacientes a quienes se administre la citarabina en terapia combinada con glucósidos cardiotónicos, con otros agentes quimioterápicos y con agentes antiinfecciosos como gentamicina y fluorocitosina (ver Sección 4.5).

Efectos inmunosupresores/aumento de la sensibilidad a infecciones. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos, incluyendo citarabina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con citarabina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

La administración intravenosa del conservante alcohol bencílico se ha asociado con un acontecimiento adverso grave y mortal en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, caracterizado por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, respiración jadeante, fallo cardiovascular y anomalías hematológicas (“Síndrome de distrés respiratorio”).

Aunque una dosis terapéutica normal de producto libera habitualmente unas cantidades de alcohol bencílico que son significativamente inferiores a las notificadas en relación al síndrome de distrés respiratorio, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad de desintoxicación del hígado.

Los niños prematuros y de bajo peso al nacer son los que tienen más posibilidades de desarrollar toxicidad. Si se administra citarabina a dosis altas o por vía intratecal, no se deben emplear solventes que contengan alcohol bencílico. Se puede utilizar suero salino al 0,9% libre de conservantes para la dilución (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene 2,67 mg de sodio por ml equivalente a 0,13 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

El vial de 5 ml contiene 13,35 mg de sodio equivalente a 0,67 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

El vial de 25 ml, contiene 66,75 mg de sodio equivalente a 3,34 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glucósidos cardiotónicos: En pacientes tratados con beta-acetildigoxina y regímenes quimioterápicos que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, con o sin citarabina o procarbaciina, se observó un descenso reversible en las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la digoxina y un descenso en la excreción renal del glucósido. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en equilibrio de digitoxina no parecen verse alteradas. Por ello, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina en los pacientes que reciben similar combinación quimioterápica con citarabina. En tales pacientes, la utilización de digitoxina puede ser una alternativa.

Agentes antiinfecciosos: En un estudio *in vitro* de interacción entre gentamicina y catarabina se demostró que la catarabina podría antagonizar la actividad de la gentamicina frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Este estudio sugiere que, en pacientes que estén en tratamiento con catarabina y sean tratados con gentamicina por una infección por *Klebsiella pneumoniae*, la falta de una pronta respuesta terapéutica podría indicar la necesidad de reevaluar el tratamiento antibiótico.

En un paciente tratado con catarabina y fluorocitosina se observó una posible inhibición de eficacia de este último, que puede ser debida a una potencial inhibición competitiva de su captación.

Metotrexato: Cuando se administra catarabina por vía intravenosa junto con metotrexato por vía intratecal, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves tales como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis de catarabina.

Debido al potencial genotóxico, se debe advertir a los hombres en tratamiento con catarabina con parejas femeninas en edad fértil, que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de catarabina.

Embarazo

No hay estudios sobre el uso de catarabina en mujeres embarazadas. La catarabina ha demostrado ser teratogénica en algunas especies animales (ver Sección 5.3). Solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto, se valorará la administración del fármaco a mujeres embarazadas o en edad fértil.

Debido al efecto citotóxico de la catarabina, se pueden producir malformaciones en el feto. Este riesgo es menor en mujeres expuestas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se advertirá a las pacientes en edad fértil y pacientes embarazadas en tratamiento con catarabina del riesgo existente para el feto y de la conveniencia de la continuación del embarazo.

Lactancia

Debido a que se desconoce si la catarabina se excreta en la leche materna y los posibles efectos adversos que podría producir en el lactante, se recomienda suspender el tratamiento o suspender la lactancia materna mientras esté recibiendo tratamiento con Citarabina Pfizer y durante al menos una semana después de la última dosis.

Fertilidad

La catarabina puede ser genotóxica. Los hombres deben ser informados sobre la posibilidad de preservar semen antes de comenzar el tratamiento con catarabina debido al potencial riesgo de infertilidad tras el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada debido a reacciones adversas (como la alteración de la función normal del cerebro y mareos).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad (ver también sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Citarabina es un potente supresor de la médula ósea. En consecuencia, anemia, leucopenia y trombocitopenia son las principales reacciones adversas junto con megaloblastosis y disminución de los reticulocitos. La gravedad de éstas depende de la dosis y pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos en las células del frotis sanguíneo.

Tras la administración de citarabina durante 5 días en perfusión lenta o inyección rápida de 50 mg/m² a 600 mg/m², la depresión de las células blancas de la médula ósea sigue un curso bifásico. Independientemente de los recuentos iniciales, los niveles de dosis o la pauta de dosificación, se produce un descenso inicial que comienza durante las primeras 24 horas llegando al punto más bajo entre los días 7 y 9, seguido de un breve ascenso que alrededor del día 12 alcanza el punto más alto. Una segunda y más profunda caída alcanza su punto más bajo entre los días 15-24 seguido de un rápido ascenso a los niveles basales en los 10 días posteriores.

Infecciones e infestaciones

El tratamiento con citarabina, sola o en combinación con otros inmunosupresores, se ha relacionado con la aparición de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofíticas. Estas infecciones pueden ser leves o, en algunos casos, graves y mortales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de la citarabina

El síndrome de la citarabina se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6-12 horas después de su administración. Pueden emplearse corticoesteroides como profilaxis y tratamiento; si el paciente responde al tratamiento con corticoides, se puede continuar con el tratamiento con citarabina.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas notificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas (terapia convencional y dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección ^a
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	

Muy frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, recuento de reticulocitos disminuido
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis ^b
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares:	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepatobiliares:	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, eférides
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección ^c
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal

^aPuede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal.

^bPuede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas.

^cDolor e inflamación en la zona subcutánea de inyección.

Reacciones adversas a dosis altas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas en asociación con el tratamiento en dosis altas (ver sección 4.4):

Tabla de reacciones adversas (dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia no conocida	Cambio de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia
Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes	Trastorno de la córnea
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	Exfoliación de la piel

^aEl cambio de personalidad se notificó en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa.

^bCon muerte subsiguiente.

Otras reacciones adversas

En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m²), con y sin otros quimioterápicos (amsacrina, daunorubicina, etopósido), se ha notificado una neumonitis intersticial difusa, sin causa evidente, que puede haber estado relacionada con la citarabina.

Después de un tratamiento experimental a dosis altas con citarabina para el tratamiento de leucemia recidivante se ha notificado síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se ha notificado desenlace mortal.

Administración intratecal

Las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado tras la administración intratecal son náuseas, vómitos y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se han notificado casos de paraplejía. También se notificaron casos de leucoencefalopatía necrosante con o sin convulsiones; algunos de estos

pacientes también habían sido irradiados a nivel del sistema nervioso central y tratados con metotrexato e hidrocortisona. Se han notificado también casos de neurotoxicidad aislada. Se han notificado dos casos de ceguera en pacientes cuyo tratamiento había consistido en quimioterapia sistémica, radiación profiláctica a nivel del sistema nervioso central y citarabina administrada por vía intratecal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No existe antídoto para tratar la sobredosis de citarabina. Se habrá de interrumpir el tratamiento si hay algún indicio de sobredosificación. Tratar la mielosupresión resultante con transfusiones sanguíneas totales o plaquetarias y, si fuera necesario, con antibióticos. Doce dosis de 4,5g/m² por perfusión intravenosa durante una hora cada 12 horas, induce toxicidad irreversible y mortal en el sistema nervioso central.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Antimetabolito. Análogo de pirimidina, código ATC: L01BC01.

En el interior de la célula, la desoxicitidina cinasa convierte la citarabina en citarabina trifosfato, que es el metabolito activo (ara-CTP). Aunque el mecanismo de acción no se conoce por completo, parece que el fármaco inhibe la DNA polimerasa. El ara-CTP compite con el sustrato fisiológico de esta enzima, el 5'-trifosfato de desoxicitidina, e inhibe la síntesis de DNA (fase S). El ara-CTP también actúa disminuyendo la velocidad de elongación de la cadena de DNA y puede inhibir también la transcriptasa inversa. La citarabina ha demostrado cierta actividad antiviral en cultivos celulares pero aún no ha sido confirmada mediante estudios clínicos controlados.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Menos del 20% de la dosis de citarabina se absorbe por el tracto gastrointestinal. El medicamento no es eficaz cuando se administra por vía oral.

Tras la administración subcutánea o intramuscular de citarabina marcada, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 20-60 minutos, siendo considerablemente inferiores a las que se obtienen tras la administración intravenosa. En perfusión intravenosa se obtienen concentraciones plasmáticas relativamente constantes del fármaco en 8-24 horas.

Distribución

La citarabina se distribuye rápida y ampliamente a los tejidos y fluidos, incluyendo hígado, plasma y granulocitos periféricos. Tras la administración intravenosa rápida de citarabina, aproximadamente el 13% del medicamento se une a las proteínas plasmáticas. La citarabina atraviesa la barrera hematoencefálica de forma limitada. Las concentraciones del medicamento en líquido cefalorraquídeo (LCR) tras la administración en perfusión intravenosa o subcutánea fueron superiores a las alcanzadas tras la inyección intravenosa rápida y representan aproximadamente el 40-60% de las concentraciones plasmáticas. La

mayor parte de una dosis intratecal de citarabina difunde a la circulación sistémica pero se metaboliza de forma rápida y generalmente se obtienen concentraciones plasmáticas bajas del medicamento inalterado. La citarabina parece atravesar la placenta. Se desconoce si la citarabina o su metabolito ara-U pasan a la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

La citarabina se metaboliza de forma rápida y amplia, principalmente a nivel hepático, pero también a nivel renal, en mucosa gastrointestinal, granulocitos y en otros tejidos en menor proporción. La enzima citidina desaminasa es la encargada de su metabolización a este nivel, dando lugar al metabolito inactivo ara-U (uracil arabinósido). Después de la fase de distribución inicial, más del 80% del medicamento en plasma está en forma de ara-U. En el LCR, sólo pequeñas cantidades de citarabina se convierten en ara-U debido a las bajas concentraciones de la citidina desaminasa en LCR. Intracelularmente, la citarabina se transforma en su metabolito activo, citarabina trifosfato, en una reacción catalizada por la desoxicitidina fosfato y otras nucleótido cinasas. La citarabina trifosfato es inactivada por una pirimidina nucleósido desaminasa, dando lugar al derivado uracilo.

Eliminación

Tras la administración intravenosa rápida, las concentraciones plasmáticas del medicamento disminuyen de forma bifásica con una semivida de aproximadamente 10 minutos en la fase inicial y de 1-3 horas en la fase terminal. En algunos pacientes, la eliminación de citarabina se realiza de forma trifásica.

Tras la administración intratecal, las concentraciones de citarabina en LCR disminuyen con una semivida aproximada de 2 horas.

Tanto la citarabina como su metabolito ara-U se excretan por la orina. Tras la administración intravenosa rápida, intramuscular, subcutánea, intratecal o tras la perfusión de citarabina, aproximadamente el 70-80% de la dosis se elimina por la orina en 24 horas. Aproximadamente el 90% del medicamento excretado por la orina se encuentra en forma de ara-U y el 10% como medicamento inalterado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La principal toxicidad de citarabina limitante de dosis observada en todas las especies estudiadas es la mielosupresión, manifestada por megaloblastosis, reticulocitopenia, leucopenia y trombocitopenia. Otros órganos diana incluyen hígado, riñón y cerebro. La citarabina produce daño cromosómico extenso, incluyendo rotura de las cromátidas y se han descrito también transformaciones malignas en células de roedores en cultivo. La citarabina es embriotóxica y teratogénica y produjo toxicidad peri y postnatal en diversas especies. Aunque no se han comunicado estudios formales de fertilidad, se observaron alteraciones en la cabeza de los espermatozoides tras el tratamiento con citarabina en ratones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Ácido clorhídrico
Hidróxido sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Citarabina es físicamente incompatible con heparina, insulina, 5-fluorouracilo, penicilinas tales como oxacilina o penicilina-G y hemisuccinato de metilprednisolona.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Debe asegurarse la compatibilidad antes de ser mezclada con cualquier otra sustancia.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

La estabilidad en uso química y física de las soluciones para perfusión ha demostrado que la citarabina es estable a concentraciones entre 0,1 mg/ml a 1,0 mg/ml en agua para preparaciones inyectables; solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%); y solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), en bolsas de perfusión de PVC hasta un máximo de 4 días a condiciones de 25°C/60% de humedad relativa, expuestas a luz ambiental y a 2-8°C, protegida de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento una vez diluido debe usarse inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, los tiempos y condiciones de estabilidad en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores de 24 horas almacenados entre 2 y 8°C, salvo que la dilución se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Administración intravenosa

Para la administración intravenosa (en perfusión), las soluciones recomendadas para preparar la dilución son:

- Agua para preparaciones inyectables.
- Solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%)
- Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

El tiempo de perfusión para cada dosis oscila entre 1 y 3 horas.

Al igual que con todos los medicamentos parenterales, las mezclas intravenosas deben inspeccionarse visualmente para verificar sus propiedades; transparencia, presencia de partículas, precipitados, cambios en la coloración y fugas antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No se deben usar soluciones que muestren turbidez, partículas, precipitados, cambios en la coloración o fugas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15 y 25 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio incoloro Tipo I cerrados con tapón de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio con cierre de plástico opaco coloreado *flip-off*.

Citarabina 20 mg/ml se presenta en:

- Vial de 5 ml (100 mg) en estuche de 1 vial.

- Vial de 25 ml (500 mg) en estuche de 1vial.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Una vez abierto el vial debe usarse inmediatamente y no almacenar el resto no utilizado. Se debe desechar cualquier sobrante no utilizado.

Guías de manipulación de agentes citotóxicos

Administración:

Debe ser administrado por o bajo supervisión directa de un médico especialista con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

Preparación (Recomendaciones):

1. Los agentes quimioterápicos se deben preparar para su administración exclusivamente por profesionales entrenados en el uso seguro de la preparación.
2. Las operaciones como dilución y transferencia a las jeringas debe realizarse sólo en el área designada para ello.
3. El personal que realice estos procedimientos deberá llevar protección adecuada con ropa, guantes y gafas protectoras.
4. Las mujeres embarazadas evitarán manipular agentes quimioterápicos

Contaminación:

- (a) En caso de contacto con la piel o con los ojos, la zona afectada deberá lavarse con abundante agua o suero fisiológico. Se puede utilizar una crema suave para tratar el escozor transitorio de la piel. Si los ojos se ven afectados deberá solicitar atención médica.
- (b) En caso de vertido, el personal deben ponerse guantes y limpiar el material derramado con una esponja disponible para este propósito en el área. Enjuagar el área dos veces con agua. Poner todas las soluciones y esponjas en una bolsa de plástico y cerrarla herméticamente.

Eliminación:

Las jeringas, envases, materiales absorbentes, soluciones y cualquier otro material contaminado se debe introducir en una bolsa de plástico tupido u otro envase estanco e incinerarla a 1100°C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022