

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citarabina Accord 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 20 mg de citarabina.

Cada vial de 2 ml de solución contiene 40 mg de citarabina.

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

Excipientes con efecto conocido:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora, libre de partículas visibles.

pH: 7,0 a 9,5

Osmolaridad: 300 mOsmol/kg aprox.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y para otras leucemias agudas en adultos y niños incluyendo la profilaxis y tratamiento de las que involucran al SNC (leucemia meníngea).

4.2. Posología y forma de administración

Citarabina Accord 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal.

La inyección vía subcutánea es generalmente bien tolerada y puede recomendarse cuando se usa en terapia de mantenimiento.

Citarabina Accord 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión puede diluirse con agua para inyectables estéril, glucosa para perfusión intravenosa o de cloruro de sodio para perfusión intravenosa.

El tratamiento con citarabina debe iniciarse, o ser consultado, por un médico con experiencia en el tratamiento con citostáticos. Sólo se pueden dar recomendaciones generales, ya que la leucemia aguda es casi exclusivamente tratada con combinaciones de citostáticos.

Las recomendaciones posológicas pueden realizarse de acuerdo con el peso corporal (mg/kg) o con la superficie corporal (mg/m²). A través de nomogramas las recomendaciones posológicas pueden convertirse desde aquellas basadas en el peso corporal a aquellas basadas en la superficie corporal.

Inducción de la remisión:

Tratamiento continuo: La dosis habitual en leucemia es 2 mg/kg/día por inyección intravenosa rápida administrada diariamente durante 10 días. Si después de estos 10 días no se observa ningún efecto

terapéutico y no existe toxicidad aparente, se puede incrementar la dosis hasta 4 mg/kg/día hasta apreciar una respuesta terapéutica o toxicidad. Casi todos los pacientes presentan toxicidad con estas dosis.

Pueden administrarse 0,5-1,0 mg/kg/día en perfusión diaria de 1-24 horas durante 10 días, y posteriormente 2 mg/kg/día hasta que se presente toxicidad. Continuar hasta que se observe toxicidad o hasta que se produzca la remisión. Los resultados de las perfusiones de una hora han sido satisfactorios en la mayoría de los pacientes. .

Tratamiento intermitente: Citarabina se puede administrar de forma intermitente en dosis de 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa en cinco días consecutivos. Esta pauta de tratamiento se puede repetir después de un periodo de reposo de 2 a 9 días, hasta que se produzca la respuesta terapéutica o hasta que se observe toxicidad.

Los primeros indicios de mejoría medular se han observado de 7 a 64 días (media de 28 días) después del inicio del tratamiento.

En general, si un paciente no muestra toxicidad ni remisión después de un período de prueba, está justificada la administración de dosis mayores con precaución. Como regla general, se ha apreciado que los pacientes toleran dosis mayores al recibir una inyección intravenosa rápida que con la perfusión lenta. Esta diferencia se debe al rápido metabolismo de la citarabina y a la consiguiente duración de acción corta de la dosis alta.

Citarabina se ha administrado en dosis de 100-200 mg/m²/24 horas por perfusión continua durante 5-7 días sola o en combinación con otros citostáticos, por ejemplo usando una antraciclina. Se pueden administrar ciclos adicionales a intervalos de 2-4 semanas hasta que exista remisión u ocurra una toxicidad inaceptable

Tratamiento de mantenimiento: Las remisiones pueden mantenerse mediante inyección intravenosa o subcutánea de 1 mg/kg una o dos veces por semana.

Citarabina también se puede administrar a dosis de 100-200 mg/m² como perfusión continua durante 5 días mensualmente como monoterapia o en combinación con otros citostáticos.

Vía intratecal

Se han administrado dosis de entre 5-30 mg/m² de superficie corporal.

Para el tratamiento de la leucemia meníngea normalmente se administra una dosis de 30 mg/m², una vez cada 4 días hasta que los resultados en el líquido cefalorraquídeo sean normales y seguidos de una dosis adicional. La inyección debe ser lenta. ver sección 4.8.

Dosis altas:

La citarabina, bajo estricta vigilancia médica, se administra como monoterapia o en combinación con otros citostáticos, 2-3 g/m², como perfusión intravenosa de 1-3 horas cada 12 horas durante 2-6 días (un total de 12 dosis por ciclo). La dosis total del tratamiento no debe superar los 36 g/m². La frecuencia de los ciclos de tratamiento dependerá de la respuesta al tratamiento y de la toxicidad hematológica y no hematológica. Ver también las precauciones (sección 4.4) para los criterios de suspensión de tratamiento.

Población pediátrica: Los niños parecen tolerar dosis más altas que los adultos. Cuando se especifican intervalos de dosis debe administrarse la dosis mayor a los niños y la menor a los adultos.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal:

En pacientes con alteraciones de la función hepática y/o renal la dosis debe reducirse.

La citarabina se puede dializar. Por lo tanto, no se debe administrar citarabina inmediatamente antes o después de una diálisis.

Pacientes de edad avanzada:

Las terapias a dosis elevadas en pacientes de edad superior a 60 años deben administrarse solamente después de una meticulosa evaluación beneficio-riesgo. No existen datos que sugieran que deba ajustarse la posología en pacientes de edad avanzada. No obstante, los pacientes de edad avanzada no toleran la toxicidad de los fármacos como los pacientes más jóvenes, y debe prestarse una atención especial a la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia inducidas por fármacos, iniciando tratamiento complementario adecuado cuando esté indicado.

Forma de administración

Ver sección 6.6. para las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la citarabina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Anemia, leucopenia, y trombocitopenia de etiología no maligna (p.ej. aplasia de la médula ósea), a no ser que el beneficio supere al riesgo.

Encefalopatías degenerativas y tóxicas, especialmente después del uso de metotrexato o del tratamiento con radiación ionizante.

Durante el embarazo la citarabina sólo debe usarse por indicación estricta, cuando el beneficio del medicamento para la madre se haya contrastado contra los posibles daños al feto (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General:

Sólo los médicos con experiencia en quimioterapia para el cáncer deben usar citarabina.

Advertencias:

Citarabina es un potente mielosupresor; su severidad depende de la dosis del medicamento y de la pauta de administración. El tratamiento debe iniciarse con precaución en pacientes con mielosupresión preexistente inducida por fármacos. Los pacientes que reciban este fármaco deben someterse a una estrecha supervisión médica y, durante el tratamiento de inducción, deben efectuarse recuentos de leucocitos y plaquetas diariamente. Asimismo, se deberán efectuar análisis frecuentes de la médula ósea después de que los blastocitos hayan desaparecido de la sangre periférica.

El principal efecto tóxico de citarabina es la supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia, anemia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos. Toxicidad menos grave incluye náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, ulceración oral y disfunción hepática (ver sección 4.8).

La depresión de los glóbulos blancos sigue un curso bifásico después de infusiones constantes durante 5 días o inyecciones agudas de 50 mg/m² a 600 mg/m². Con independencia del recuento inicial, el nivel o la pauta de dosificación, hay una caída inicial que empieza en las primeras 24 horas con un nadir en los días 7-9. Esto ocurre seguido de un breve aumento cuyos picos tienen lugar alrededor del día 12. Una segunda y más profunda caída alcanza el nadir en los días 15-24. Entonces hay un rápido aumento hasta superar los niveles basales en los siguientes 10 días. La depresión de plaquetas se observa el día 5 con un pico de depresión entre los días 12-15. A partir de entonces un rápido aumento hasta superar los niveles basales ocurre en los siguientes 10 días.

Es necesario disponer de las instalaciones adecuadas para el manejo de las complicaciones, de la mielosupresión potencialmente mortal (infección debida a granulocitopenia y otras defensas del organismo alteradas, y hemorragia asociada 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 (ciclos con dosis altas: 2-3 g/m²). 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.

Se ha demostrado que la citarabina es mutagénica y carcinogénica en animales. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de dichos efectos cuando se utilice citarabina a largo plazo,

Precauciones:

Los pacientes tratados con citarabina deben monitorizarse estrechamente. Es imprescindible realizar recuentos frecuentes de plaquetas y leucocitos. Si debido a la depresión medular inducida por el fármaco la cifra de plaquetas desciende por debajo de 50.000 o la cifra de polimorfonucleares desciende a menos de 1.000 por mm³, es necesario suspender o modificar el tratamiento. Las cifras de elementos formes en la sangre periférica pueden seguir descendiendo después de suspender el fármaco, y alcanzar valores más bajos después de intervalos sin administración de fármaco de 12 a 24 días. Si está indicado, hay que reiniciar el tratamiento cuando aparezcan signos confirmados de recuperación medular (en estudios sucesivos de la médula ósea). Los pacientes en los que la administración del fármaco se suspenda hasta alcanzar valores "normales" en sangre periférica pueden prescindir de este control.

Se han producido neuropatías sensitivas 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 reportado casos de cardiomiopatía resultando en muerte después de administrar altas dosis experimentales de citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se usan para la preparación de un trasplante de médula ósea. Esto puede ser dependiente de la pauta.

Al administrar dosis intravenosas rápidamente, los pacientes suelen experimentar náuseas y pueden vomitar durante varias horas. Este problema tiende a ser más leve al perfundir el fármaco.

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 ha descrito parálisis ascendente progresiva demorada resultando en fallecimiento en niños con leucemia mieloide aguda tras la administración intratecal e intravenosa de citarabina a dosis convencionales en combinación con otros fármacos.

Insuficiencia hepática y renal

Aparentemente, una importante fracción de la dosis de citarabina administrada se metaboliza a nivel hepático. En particular, los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal pueden tener más tendencia a toxicidad del SNC después del tratamiento con altas dosis de citarabina. Se debe utilizar el medicamento con precaución y a dosis reducidas en pacientes en los que la función hepática es pobre.

En pacientes con insuficiencia hepática preexistente la citarabina sólo debe usarse con máxima precaución.

Deben realizarse comprobaciones periódicas del funcionamiento de la médula ósea, el hígado y los riñones en pacientes tratados con citarabina.

No se ha determinado la seguridad de este fármaco para su uso en niños.

Al igual que otros fármacos citotóxicos, la citarabina podría inducir hiperuricemia secundaria debida a una lisis rápida de las células neoplásicas. El médico debe monitorizar el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y estar preparado para utilizar las medidas farmacológicas y complementarias necesarias para controlar este problema.

Efectos inmunosupresores/aumento de la sensibilidad a infecciones

La administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes inmunodeprimidos por fármacos quimioterapéuticos, incluida la citarabina, podría provocar infecciones graves o mortales. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con citarabina. Pueden administrarse vacunas elaboradas con microorganismos muertos o inactivados; no obstante, la respuesta a tales vacunas podría ser menor.

Altas dosis:

El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si se administran dosis altas de citarabina en combinación con otros tratamientos tóxicos para el SNC como terapia por radiación o en pacientes que hayan recibido tratamientos para el SNC consistentes en quimioterapia por vía intratecal.

Se deben evitar las transfusiones de granulocitos concurrentes dado que se ha reportado insuficiencia respiratoria severa.

Se han reportado casos de cardiopatía resultando en muerte después de administrar altas dosis experimentales de citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se usan para la preparación de un trasplante de médula ósea.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 5 ml, lo que se considera esencialmente libre de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Digoxina

Se han observado reducciones reversibles de las concentraciones de digoxina plasmática en equilibrio y de la eliminación renal de glucósidos en pacientes tratados con beta-acetildigoxina y pautas de quimioterapia que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona con o sin citarabina o procarbazona. Hay datos limitados que sugieren que la absorción gastrointestinal de digitoxina no se ve sustancialmente afectada por la administración concomitante de regímenes de quimioterapia en combinación conocidos por disminuir la absorción de digoxina. Por lo tanto, la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina podría estar indicada en pacientes que reciben pautas de quimioterapia de combinación similares. El uso de digitoxina en estos pacientes puede considerarse una alternativa.

Gentamicina

Un estudio de interacción *in vitro* mostró un posible antagonismo de la citarabina respecto a la actividad de la gentamicina frente a *Klebsiella pneumoniae*. En pacientes tratados con citarabina a los que se administra gentamicina debido a una infección por *Klebsiella pneumoniae*, la ausencia de una respuesta terapéutica inmediata puede indicar la necesidad de reevaluar el tratamiento antibacteriano.

5-fluorocitosina

No debe administrarse 5-fluorocitosina con citarabina, ya que se ha demostrado que el tratamiento con este fármaco anula la eficacia terapéutica de la 5-fluorocitosina.

Uso de citarabina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresores

Debido a la acción inmunosupresora de citarabina infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofitas, en cualquier parte del cuerpo, pueden asociarse al uso de citarabina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresores seguidas de dosis inmunosupresoras que afectan a la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también graves y, en ocasiones, mortales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres fértiles / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento. Dado que citarabina tiene un potencial mutagénico que puede inducir a daño cromosómico en los espermatozoides humanos, debe recomendarse a los hombres en tratamiento con citarabina y a sus parejas el uso de un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Embarazo

Citarabina ha demostrado ser teratogénico en algunas especies animales. El uso de citarabina en mujeres que estén, o puedan quedar, embarazadas debe realizarse solamente después de la debida consideración de los potenciales beneficios y daños.

Debido al potencial de anomalías por terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que esté o que se pueda quedar embarazada durante el tratamiento con citarabina debe ser informada del riesgo potencial hacia el feto y recomendada en cuanto a la continuidad del embarazo. Hay un riesgo definitivamente menor, pero considerable, si el tratamiento se inicia durante el segundo o tercer trimestre. A pesar de que han nacido niños normales de pacientes tratadas en los tres trimestres del embarazo, se recomienda un seguimiento de dichos niños.

Lactancia

Se desconoce si la citarabina se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan por leche materna y debido a los posibles efectos adversos graves que citarabina podría producir en el lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o el tratamiento con citarabina, teniendo en cuenta la importancia que el tratamiento tiene para la madre.

Este medicamento normalmente no debe administrarse a pacientes que estén embarazadas o a madres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad para evaluar la toxicidad en la reproducción de citarabina. En los pacientes tratados con citarabina, especialmente en combinación con agentes alquilantes, puede ocurrir supresión gonadal, resultando en amenorrea o azoospermia. En general, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles (ver sección 4.8)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Citarabina no tiene influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

Sin embargo, los pacientes que reciben quimioterapia pueden experimentar una reducción de la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, y debe advertírseles de esta posibilidad y de que deben evitar estas tareas en tal caso.

4.8. Reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos se han reportado asociados al tratamiento con citarabina. Las frecuencias se definen empleando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, erupción, anorexia, inflamación o ulceración oral y anal y disfunción hepática.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: dado que la citarabina es un supresor de la médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y disminución de los reticulocitos pueden esperarse como resultado de su administración. La gravedad de éstas depende de la dosis y pauta de dosificación. Se pueden esperar cambios en la morfología celular en frotis de medula ósea y sangre periférica.

Infecciones e infestaciones:	<u>Poco frecuentes:</u> septicemia (inmunosupresión), celulitis en la zona de la inyección <u>Frecuencia no conocida:</u> neumonía, absceso hepático
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuencia no conocida:</u> Anafilaxis, edema alérgico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes:</u> Lentigo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	<u>Frecuentes:</u> Trombocitopenia, anemia, megaloblastosis, leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<u>Frecuentes:</u> Anorexia, hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso:	<u>Frecuentes:</u> A altas dosis afectación cerebral o cerebelosa con deterioro del nivel de conciencia, disartria, nistagmo <u>Poco frecuentes:</u> Cefalea, neuropatía periférica y paraplegia en administración intratecal <u>Frecuencia no conocida:</u> Mareo, neuritis, neurotoxicidad
Trastornos oculares:	<u>Frecuentes:</u> Conjuntivitis hemorrágica reversible (fotofobia, escozor, deterioro visual, aumento del lagrimeo), queratitis, conjuntivitis (puede ocurrir con erupción)
Trastornos cardíacos:	<u>Poco frecuentes:</u> Pericarditis

	<u>Frecuencia no conocida:</u> Bradycardia sinusal
Trastornos vasculares:	<u>Frecuencia no conocida:</u> Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<u>Poco frecuentes:</u> Disnea, dolor de garganta
Trastornos gastrointestinales:	<u>Frecuentes:</u> disfagia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, úlcera o inflamación bucal/anal <u>Poco frecuentes:</u> Esofagitis, úlcera esofágica, neumatosis quística intestinal, colitis necrosante, peritonitis. <u>Frecuencia no conocida:</u> Pancreatitis, necrosis gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes:</u> Efectos reversibles en el hígado con elevación de las enzimas <u>Frecuencia no conocida:</u> Ictericia, disfunción hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	<u>Frecuentes:</u> Efectos adversos reversibles en la piel, como eritema, dermatitis bullosa, urticaria, vasculitis, alopecia <u>Poco frecuentes:</u> ulceración de la piel, prurito <u>Muy raros:</u> Hidradenitis ecrina neutrofílica <u>Frecuencia no conocida:</u> Aparición de pecas, erupción, síndrome de eritrodistesia palmo-plantar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<u>Poco frecuentes:</u> Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios:	<u>Frecuentes:</u> Insuficiencia renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuentes:</u> Fiebre, tromboflebitis en la zona de la inyección <u>Frecuencia no conocida:</u> Dolor en el pecho y reacción en la zona de la inyección (dolor e inflamación en las zonas de inyección subcutánea)
Exploraciones complementarias:	<u>Frecuencia no conocida:</u> Recuento disminuido de reticulocitos, cambio en la morfología de las células de la médula ósea y del frotis de sangre periférica

Síndrome de citarabina (Ara-C) (Efecto inmunológico):

Puede producirse fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, dolor torácico ocasional, exantema, conjuntivitis y náuseas de 6 a 12 h después del inicio del tratamiento. Los corticosteroides pueden considerarse profilaxis y tratamiento. Si son eficaces, podrá proseguirse con el tratamiento con citarabina.

Después del uso intratecal***Trastornos del sistema nervioso***

El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si el tratamiento con citarabina (administrado dosis altas vía i.v. o vía intratecal) se combina con otro tratamiento tóxico para el SNC, como radioterapia, o metotrexato a dosis altas o vía intratecal, o cuando se administra intratecalmente en intervalos cortos o en dosis por superiores a 30 mg/m².

Después de la administración intratecal se ha reportado leucoencefalopatía necrosante, depresión de la medula ósea, mielopatía resultando en para o cuadriplejía, parálisis y otras neurotoxicidades aisladas.

Trastornos oculares

Ceguera

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Cefalea, fiebre y/u otros síntomas de aracnoiditis.

Reacciones adversas debidas al tratamiento con altas dosis de citarabina, a parte de las observadas en las dosis habituales, incluyen:***Infecciones e infestaciones:***

Sepsis, absceso hepático

Toxicidad hematológica:

Observada como una profunda pancitopenia que puede durar 15-25 días junto con una aplasia medular más grave que la observada a dosis habituales.

Trastornos del sistema nervioso:

Después del tratamiento con dosis altas de citarabina aparecen síntomas de afectación cerebral o cerebelosa, como cambios en la personalidad, disminución del estado de vigilia, disartria, ataxia, temblor, nistagmo, cefalea, confusión, somnolencia, mareos, coma o convulsiones en el 8%-37% de los pacientes tratados. La incidencia en ancianos (> 55 años) puede ser incluso mayor. Otros factores predisponentes incluyen disfunción renal y hepática, tratamiento previo del SNC (p. ej., radioterapia) y alcoholismo. En la mayoría de los casos, los trastornos del SNC son reversibles.

El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si el tratamiento con citarabina (administrado dosis altas vía i.v) se combina con otro tratamiento tóxico para el SNC, como radioterapia o dosis altas de un agente citotóxico.

Toxicidad corneal y conjuntiva

Se han descrito lesión corneal reversible y conjuntivitis hemorrágica. Estos fenómenos se pueden prevenir o reducir mediante instilación de colirio con corticosteroide.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Pueden desarrollarse signos clínicos como los producidos por el edema pulmonar o el síndrome de distrés respiratorio en adultos, especialmente en el tratamiento a dosis altas. Es probable que la reacción se deba a una lesión capilar alveolar. Es difícil realizar una evaluación de las frecuencias (reflejadas como del 10%-26% en distintas publicaciones), dado que los pacientes normalmente han experimentado una recidiva en la que otros factores podrían contribuir a esta reacción.

En pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m^2) junto con o sin otros agentes quimioterápicos (amsacrina (meta-AMSA), daunorubicina, etopósido (VP-16)) se reportó una neumonitis intersticial difusa, sin causa clara, relacionada con el uso de citarabina.

En tratamientos a altas dosis experimentales con citarabina utilizados para tratar la leucemia recidivante se ha reportado un síndrome de distrés respiratorio repentino, que progresa rápidamente a edema pulmonar y que radiográficamente muestra una pronunciada cardiomegalia; se han reportado desenlaces mortales.

Trastornos gastrointestinales

Necrosis gastrointestinal, colitis necrotizante, ulceración gastrointestinal (incluyendo pneumatosis quística intestinal dando lugar a peritonitis).

Especialmente en el tratamiento a dosis altas de citarabina, pueden aparecer reacciones más graves además de los síntomas habituales. Se ha reportado perforación intestinal o necrosis con íleo y peritonitis.

Trastornos hepatobiliares

Se ha descrito daño hepático con hiperbilirrubinemia aumentada, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) y pancreatitis después del tratamiento a dosis altas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción cutánea que da lugar a descamación, alopecia.

Otros:

Tras el tratamiento con citarabina se han descrito casos de cardiomiopatía con la consiguiente muerte y rabdomiólisis. Se ha descrito un caso de anafilaxia que provocó parada cardiorrespiratoria y requirió reanimación. Este caso se produjo inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Los efectos adversos gastrointestinales se reducen al administrar citarabina en perfusión. Se recomienda el uso de glucocorticoides locales como profilaxis de la conjuntivitis hemorrágica.

Amenorrea y azoospermia (ver sección 4.6).

Infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofitas, en cualquier parte del cuerpo, pueden asociarse al uso de citarabina sola o en combinación con otros agentes inmunosupresores seguidas de dosis inmunosupresoras que afectan a la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves, pero también graves y, en ocasiones, mortales.

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 hay un antídoto específico para la sobredosis de citarabina. En caso de producirse sobredosis, suspender el tratamiento, seguido de tratamiento de la subsiguiente depresión de la médula ósea, incluyendo transfusión de sangre completa o de plaquetas, y antibióticos según se requiera.

Doce dosis de $4,5 \text{ g/m}^2$ por infusión intravenosa durante una hora cada 12 horas conduce a una toxicidad del sistema nervioso central fatal e irreversible.

En caso de sobredosis intratecal: se debe sustituir el líquido por suero fisiológico inmediatamente.

La citarabina puede eliminarse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogo de pirimidina
Código ATC: L01BC01

Mecanismo de acción

La citarabina, un análogo nucleosídico de la pirimidina, es un fármaco antineoplásico que inhibe la síntesis de ácido desoxirribonucleico particularmente en la fase S del ciclo celular. También posee propiedades antivirales e inmunosupresoras. Los estudios detallados sobre el mecanismo de citotoxicidad *in vitro* sugieren que la acción principal de la citarabina consiste en la inhibición de la síntesis de deoxicitidina a través de su metabolito trifosfato activo arabinofuranosil citosina trifosfato ARA-CTP, aunque la inhibición de las cinasas citidílicas y la incorporación del compuesto en ácidos nucleicos también podrían desempeñar un papel en sus acciones citostáticas y citocidas.

Los regímenes con altas dosis de citarabina pueden superar la resistencia de células leucémicas que ya no responden a las dosis habituales. Parece que hay diversos mecanismos involucrados en esta resistencia:

Aumento en la cantidad de sustrato

Aumento de la cantidad intracelular de ARA-CTP, ya que hay una correlación positiva entre la retención intracelular de ARA-CTP y el porcentaje de células en fase S.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Administración intravenosa

Biotransformación

La citarabina se desamina en arabinofuranosil uracilo (ARA-U) en el hígado y los riñones. Parece que la citarabina se metaboliza de forma rápida y amplia, principalmente a nivel hepático, pero quizá también a nivel renal.

Eliminación

Tras la administración intravenosa a humanos, sólo el 5,8% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada por orina en 12-24 horas, el 90% de la dosis se excreta como el metabolito inactivo arabinofuranosil uracilo (ARA-U). Después de una dosis intravenosa alta, en la mayoría de pacientes los niveles en sangre caen a niveles no detectables en 15 minutos. Algunos pacientes tienen medicamento circulante no detectable tan pronto como 5 minutos después de la inyección. La semivida del medicamento es de 10 minutos.

Las altas dosis de citarabina logran niveles pico en plasma 200 veces superiores a los observados con los regímenes de dosificación habituales. El pico del metabolito inactivo ARA-U se observa, en regímenes de alta dosificación, después de sólo 15 minutos. El aclaramiento renal es más lento con altas dosis de citarabina que con las dosis convencionales de citarabina. Los niveles alcanzados en líquido cerebroespinal después de altas dosis 1-3 g/m² de citarabina por perfusión intravenosa están alrededor de 100-300 nanogramos/ml.

Administración subcutánea

Absorción

Tras la administración subcutánea las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 20-60 minutos. A dosis equivalentes estos niveles son considerablemente inferiores a las que se obtienen tras la administración intravenosa.

Administración intratecal

Absorción

Citarabina se debe administrar vía intratecal como profilaxis y tratamiento de la leucemia del SNC dado que la citarabina administrada por vía intravenosa atraviesa la barrera hemato-encefálica únicamente de forma limitada. La administración de citarabina por vía intratecal resulta en niveles plasmáticos muy bajos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La citarabina administrada en roedores durante el periodo de organogénesis a dosis clínicamente significativas es embriotóxica y teratogénica. Se ha reportado que citarabina causa toxicidad en el desarrollo, incluyendo daños en el desarrollo del cerebro, cuando se administra durante el periodo peri- y postnatal. No se han publicado estudios de fertilidad formales pero se han observado anomalías en la cabeza del espermatozoide de ratones después del tratamiento con citarabina.

Citarabina es mutagénica y clastogénica y produce transformaciones malignas in vitro en las células de roedores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Ácido hidrociorhídrico concentrado (para ajuste de pH)

Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

Se ha observado que las soluciones de citarabina son incompatibles con varios medicamentos, p. ej. carbenicilina sódica, cefalotona sódica, fluorouracilo, gentamicina sulfato, heparina sódica, hidrocortisona sódica succinato, insulina-regular, metilprednisolona sódica succinato, nafacilina sódica, oxacilina sódica, penicilina G sódica (benzilpenicilina), metotrexato, prednisolona succinato.

A pesar de ello, la incompatibilidad depende de varios factores (p.ej. concentración del medicamento, diluyentes específicos utilizados, pH resultante, temperatura). Se deben consultar referencias especializadas para obtener información específica sobre compatibilidad.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años

Estabilidad durante el uso: Se ha demostrado una estabilidad físico-química durante el uso a concentraciones de 0,04 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1,0 mg/ml y 4,0 mg/ml. El producto es estable durante 8 días por debajo de 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y tiempos de almacenaje para su posible uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2 ml: Vial de vidrio transparente con un tapón de goma de butilo y un precinto desprendible de aluminio de color azul.

5 ml: Vial de vidrio transparente con un tapón de goma de butilo y un precinto desprendible de aluminio de color rojo.

Los viales de vidrio se envuelven con un plástico superficial y una base sin PVC.

Tamaños de envases:

2 ml: 1 vial, 5 viales y 25 viales

5 ml: 1 vial, 5 viales y 25 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Cualquier solución no usada debe desecharse.

Citarabina Accord 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal.

La solución diluida debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Se debe desechar la solución si se detecta decoloración o partículas visibles. Citarabina Accord 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión puede diluirse con agua para preparaciones inyectables, dextrosa 5% inyectable o cloruro de sodio 0,9% inyectable.

Si citarabina entra en contacto con la piel el área expuesta debe enjuagarse con grandes cantidades de agua y luego lavarse profusamente con agua y jabón. Si la solución entra en contacto con los ojos, enjuagar cuidadosamente con grandes cantidades de agua y acudir a un oftalmólogo inmediatamente.

Las miembros del personal que estén embarazadas no deben trabajar con este medicamento.

Instrucciones sobre el manejo de citotóxicos

Administración

Debe administrarse por, o bajo la supervisión directa de, un médico cualificado con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos contra el cáncer.

Preparación (instrucciones)

1. Sólo los profesionales formados en el uso seguro de la preparación deben preparar los agentes quimioterápicos para su administración
2. Las operaciones como la dilución y transferencia de jeringuillas deben llevarse a cabo solamente en el área designada.
3. El personal que lleve a cabo dichos procedimientos debe estar adecuadamente protegido con gafas protectoras, batas y guantes.
4. Se indicará a las miembros del personal que estén embarazadas que no manipulen agentes quimioterápicos.

Contaminación

- a) En el caso de que haya contacto con la piel u ojos, el área afectada se enjuagará con grandes cantidades de agua o de solución salina. Se puede aplicar una crema suave para tratar el dolor transitorio en la piel. Se debe acudir al médico si ha habido afectación de los ojos.
- b) En el caso de derrame, los operarios deben ponerse guantes y limpiar el material derramado con una esponja guardada en la zona para tal fin. Enjuagar el área con agua dos veces. Se deben tirar todas las soluciones y esponjas en una bolsa de plástico y sellarla.

Eliminación

Para la eliminación, introducir el medicamento en una bolsa para residuos de alto riesgo (para citotóxicos) e incinerar a 1100°C. En caso de derrame se debe restringir el área afectada y debe llevarse la protección adecuada incluyendo guantes y gafas de seguridad. Limitar la extensión del derrame y limpiar el área con papel o material absorbente. Los derrames también pueden tratarse con hipoclorito sódico al 5%. El área del derrame debe lavarse con grandes cantidades de agua. Debe introducirse el material contaminado en una bolsa para citotóxicos a prueba de filtraciones 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

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est. 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83265

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020