	FICHA TÉCNICA
	AR 412 ANEXO 051 V00
Nombre del producto	CITARABINA INYECTABLE 500 mg/ 5 mL
Nombre genérico	CITARABINA
Registro Sanitario	INVIMA 2015M-0015611
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD
Composición	Cada VIAL x 5 mL de solución Inyectable contiene 500 mg de CITARABINA.
Indicaciones	Solo o en combinación con otros agentes neoplásicos para la inducción de la remisión y/o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.
Vía de administración	Intravenosa
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
pH (20 °C)	7,0 – 9,5
Osmolaridad (mOsmol/L)	No aplica
Presentación comercial	Caja x 1 frasco vial de vidrio tipo I incoloro x 5 mL de solucion inyectable, tapón caucho (bromobutilo) gris, agrafe de aluminio con botón verde.
Condición de venta	Con fórmula facultativa
Dosificación	Según criterio médico Nota: Citarabina es inadecuada para administración intratecal. **Terapia como único fármaco en inducción de remisión en adultos con leucemia mielocítica aguda:** Citarabina en dosis de 200 mg/m2 diarios por infusión intravenosa continua durante 24 horas por 5 días (120 horas) - dosis total 1000 mg/m2. El ciclo de administración se repite aproximadamente cada 2 semanas. Se deben realizar modificaciones basadas en la respuesta hematológica. **Terapia combinada con Citarabina:** Antes de desarrollar un protocolo de quimioterapia combinada, el médico debe estar familiarizado con la literatura actual, precauciones, contraindicaciones y advertencias aplicables a todos los fármacos involucrados en el protocolo. **Citarabina, Daunorubicina:** Citarabina: 100 mg/m2/día, infusión intravenosa continúa (días 1 a 7) Daunorubicina: 45 mg/m2/día, bolo intravenoso (días 1 a 3) Ciclos adicionales (completos o modificados) cuando se requiera con intervalos de 2 a 4 semanas si la leucemia persiste. **Citarabina, Tioguanina, Daunorubicina:** Citarabina: 100 mg/m2/día, infusión intravenosa durante 30 minutos cada 12 horas (días 1 a 7) Tioguanina: 100 mg/m2, oralmente cada 12 horas (días 1 a 7) Daunorubicina: 60 mg/m2/día, infusión intravenosa (días 5 a 7). Ciclos adicionales (completos o modificados) cuando se requiera con intervalos de 2 a 4 semanas si la leucemia persiste. **Citarabina, Doxorubicina:** Citarabina: 100 mg/m2/día, infusión intravenosa continua (días 1 a 10). Doxorubicina: 30 mg/m2/día, infusión intravenosa durante 30 minutos (días 1 a 3). Ciclos adicionales (completos o modificados) cuando se requiera con intervalos de 2 a 4 semanas si la leucemia persiste. **Citarabina, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona:** Citarabina: 100 mg/m2/día, infusión intravenosa continua (días 1 a 7). Doxorubicina: 30 mg/m2/día, infusión intravenosa (días 1 a 3) Vincristina: 1,5 mg/m2/día, infusión intravenosa (días 1 a 5). Prednisolona: 40 mg/m2/día, infusión intravenosa cada 12 horas (días 1a 5). Ciclos adicionales (completos o modificados) cuando se requiera con intervalos de 2 a 4 semanas si la leucemia persiste.

Dosificación	**Citarabina, Daunorubicina, Tioguanina, Prednisona, Vincristina**: Citarabina: 100 mg/m2/día, infusión intravenosa cada 12 horas (días 1 a 7) Daunorubicina: 70 mg/m2/día, infusión intravenosa (días 1 a 3) Tioguanina: 100 mg/m2/día, oralmente cada 12 horas (días 1 a 7) Prednisona: 40 mg/m2/día, oralmente (días 1 a 7) Vincristina: 1 mg/m2/día, infusión intravenosa (días 1 a 5). Ciclos adicionales (completos o modificados) cuando se requiera con intervalos de 2 a 4 semanas si la leucemia persiste. **Mantenimiento de Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) en adultos:** Los programas de mantenimiento son generalmente modificaciones de los programas de inducción. Normalmente se emplean esquemas similares de la terapia de inducción del fármaco. La mayoría de programas tienen un mayor intervalo entre los ciclos de la terapia durante el mantenimiento de la remisión. **Inducción y mantenimiento de Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) en niños:** Se ha demostrado que la LMA infantil responde mejor que la LMA en adultos administrando regímenes similares. Cuando la dosis para adultos es dada en términos de peso corporal o área superficial, la dosis pediátrica se puede calcular sobre la misma base, ajustándola de acuerdo a las consideraciones de edad, peso corporal o área superficial. **Leucemia Linfocítica Aguda (LLA):** Los regímenes de dosificación usados en LLA son normalmente similares a los usados en LMA, con algunas modificaciones. **Modificación de la dosis:** La suspensión o modificación de la terapia con Citarabina se debe considerar por la aparición de signos graves de depresión hematológica, por ejemplo, si el recuento de granulocitos polimorfonucleares disminuye por debajo de 1.000/⟦mm⟧^3. o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 50.000/⟦mm⟧^3. Estas directrices pueden ser modificadas dependiendo de los signos de toxicidad en otros sistemas y de la velocidad de disminución en los niveles de elementos sanguíneos formados. La terapia debe ser recomendada cuando los signos de recuperación de la médula ósea aparezcan y los niveles de granulocitos y plaquetas se alcancen. Si la terapia es retenida hasta cuando los recuentos periféricos de los elementos de la sangre sean normales, Citarabina puede ser inefectiva. Citarabina Inyectable es una solución lista para usar con una concentración de 100 mg/ mL. Ésta es adecuada para usarla por vía intravenosa y en pequeños volúmenes puede ser usada subcutáneamente. Citarabina Inyectable 100 mg/mL es solución hipertónica e inadecuada para uso intratecal.
Peso promedio/Vol. de llenado	5,00 mL – 5,75 mL
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a éste medicamento. Embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con depresión dé la médula ósea seguida a radioterapia o terapia con otros antineoplásicos. Durante la terapia de inducción, deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizarse exámenes de médula ósea, después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica.
Precauciones y advertencias	Citarabina es un potente supresor de la médula ósea. Pacientes que reciben el fármaco deben mantenerse bajo estrecha vigilancia médica. Los recuentos de leucocitos y plaquetas deben realizarse diariamente y realizar frecuentes exámenes de médula ósea. Se dispondrá de instalaciones para el manejo de complicaciones causadas por la supresión de la médula ósea. • Citarabina Inyectable es inadecuada para aplicación intratecal, ya que puede conducir a la muerte. • Citarabina solo debe ser usada bajo constante supervisión del médico experimentado en terapia con agentes antineoplásicos. • Hiperuricemia secundaria a rápida lisis de células neoplásicas puede ocurrir en pacientes que reciben Citarabina; se deben monitorear las concentraciones de ácido úrico sérico. • Se deben llevar a cabo determinaciones periódicas de la función hepática y renal. • Usar el medicamento con precaución y en dosis reducidas en pacientes con función hepática pobre debido a que el hígado aparentemente desintoxica una fracción sustancial de la dosis administrada. • Se ha reportado pancreatitis aguda en pacientes que están siendo tratados con Citarabina y que tuvieron tratamiento previo con L Asparaginasa. • 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.

Reacciones adversas	**Trastornos cardíacos:** No común: Pericarditis. Muy rara: Arritmia. **Trastornos en sangre y Sistema Linfático:** Común: Anemia, megaloblastosis, leucopenia, trombocitopenia. **Trastornos del Sistema Nervioso:** Común: A dosis altas, influencia cerebelosa o cerebral con deterioro del nivel de conciencia, disartria, nistagmus. Rara: Dolor de cabeza. Después del tratamiento con dosis altas de Citarabina, síntomas de influencia cerebral o cerebelosa como cambios en la personalidad, estado de alerta afectado, disartria, ataxia, tremor, nistagmus, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, mareo, coma y convulsiones. Aparecen en algunos de los pacientes tratados. La incidencia en ancianos (> 55 años) puede ser aún mayor. Otros factores predisponentes son alteración de la función hepática y renal, tratamiento previo del Sistema Nervioso Central (SNC) (ej. radioterapia) y abuso de alcohol. Las alteraciones del SNC son reversibles en la mayoría de casos. El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si el tratamiento con Citarabina dado en dosis IV altas es combinado con otros tratamientos tóxicos del SNC tales como terapia con radiación o dosis altas. **Trastornos en los ojos:** Común: Conjuntivitis hemorrágica reversible (fotofobia, ardor, alteración de la visión, aumento del lagrimeo), queratitis. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Rara: Pneumonia, Dipnea, dolor de garganta. Los signos clínicos como la presencia de edema pulmonar/síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) pueden desarrollarse, particularmente en terapia con altas dosis. La reacción es probablemente causada por una lesión capilar alveolar. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Disfagia, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, inflamación oral/anal o ulceraciones. Rara: Esofagitis, ulceración esofágica, neumatosis quística intestinal, colitis necrotizante. Se han reportado casos de perforación intestinal, necrosis con íleo y peritonitis. Se han observados abscesos hepáticos, hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) y pancreatitis, después de la terapia con altas dosis. **Trastornos renales y urinarios:** Rara: Insuficiencia renal, retención urinaria. **Trastornos en piel y tejidos subcutáneos:** Común: Efectos indeseables reversibles de la piel, tales como eritema, dermatitis ampollosa, urticaria, vasculitis, alopecia. Rara: Ulceración de la piel, prurito, dolor quemante en las palmas y en las plantas. Muy rara: Hidradenitis ecrina neutrofílica. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Rara: Mialgia, artralgia. **Trastornos en el metabolismo y nutrición:** Común: Anorexia, hiperuricemia. Infecciones e infestaciones: Rara: Sepsis (inmunosupresión), celulitis en el sitio de la inyección, neoplasma benigno, maligno y no específicos (incluyendo quistes y pólipos). Rara: Lentigo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Común: Fiebre, tromboflebitis en el sitio de la inyección. Rara: Dolor en el pecho. **Trastornos del sistema inmunológico:** Rara: Anafilaxis. Trastornos hepatobiliares Común: Efectos reversibles en el hígado con aumento de niveles de enzimas. Rara: Ictericia. Síndrome de Citarabina (Ara-C) Fiebre, mialgia, dolor en los huesos, ocasionalmente dolor en el pecho, exantema, conjuntivitis y nauseas, pueden ocurrir 6 a 12 horas después de iniciar la terapia. Se puede considerar el uso de corticoides como profilaxis y terapia. Si ellos son efectivos, la terapia con Citarabina puede ser continuada. Otras Rara: Cardiomiopatía, rabdomiolisis, reacciones anafilácticas.

Interacciones	5-Fluorocitosina no debe ser administrada con Citarabina debido a que se ha demostrado que la eficacia terapéutica de 5 Fluorocitosina es suprimida durante dicha terapia. • 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 ßacetildigoxina y esquemas de quimioterapia que contenían Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona con o sin Citarabina o Procarbazina. 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. • Un estudio de interacciones in vitro entre Gentamicina y Citarabina mostró un antagonismo de Citarabina relacionada con la susceptibilidad a cepas de Klebsiella pneumoniae. En pacientes tratados con Citarabina que están siendo tratados con Gentamicina por una infección por Klebsiella pneumoniae, la falta de una pronta respuesta terapéutica puede indicar la necesidad de re-evaluación de la terapia antibacterial.
Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	Uso en embarazo: Categoría D. Citarabina se sospecha que ha causado o puede esperarse que cause un incremento en la incidencia de malformaciones del feto humano o daños irreversibles. También puede tener efectos farmacológicos adversos. Uso en lactancia: No se conoce si la Citarabina es excretada por la lecha humana. Las mujeres deben ser advertidas de no amamantar durante el tratamiento con Citarabina, por los riesgos para el infante.
Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	Neoplasias secundarias son potenciales efectos retardados de muchos agentes antineoplásicos, aunque no es claro si los efectos están relacionados con su acción mutagénica o inmunosupresora. El efecto de la dosis y la duración de la terapia son también desconocidos, aunque el riesgo parece incrementar con uso a largo plazo. Citarabina puede causar daño cromosómico, incluyendo el rompimiento cromatoide, en humanos.
Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	Citarabina Inyectable es probable que produzca efectos adversos graves, los cuales pueden perjudicar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar y por lo tanto constituye un riesgo en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
Sobredosis y toxicidad	Depresión grave de la médula ósea, toxicidad gastrointestinal y vómitos se encuentran entre los signos y síntomas esperados. El tratamiento con Citarabina debe suspenderse y establecer medidas de apoyo. Dentro de los síntomas también puede aparecer hiperuricemia y alopecia.
Manejo por intoxicación	En caso de depresión de la médula ósea, transfusiones de productos sanguíneos pueden ser requeridas y medidas activas pueden ser necesarias para combatir la infección. La hiperuricemia se evita mediante la adición de Alopurinol a los esquemas de tratamiento y pueden ser adoptadas medidas tales como alcalinización de la orina e hidratación. Técnicas que intentan prevenir la aparición de la alopecia se han encontrado con éxito variable. Torniquetes de cuero cabelludo y bolsas de hielo se han utilizado para minimizar las concentraciones de agentes antineoplásicos en el cuero cabelludo después de la inyección intravenosa. Sin embargo, tales métodos, pueden permitir el desarrollo de células cancerosas y no deben ser utilizados en pacientes con leucemia u otras condiciones con células malignas circulantes. El tratamiento de extravasación es controvertido. Paños húmedos calientes o bolsas de hielo han sido empleadas y un corticoesteroide puede a veces ser aplicado en el área afectada. La terapia antiemética se debe suministrar en un intento de prevenir o controlar náuseas y vómito. Citarabina puede ser eliminada por hemodiálisis.
Farmacodinamia	Citarabina es un agente antineoplásico. Citarabina es un nucleósido sintético de la pirimidina, el cual es convertido intracelularmente al nucleótido, Citarabina trifosfato. El mecanismo de acción de Citarabina no se entiende completamente, pero Citarabina trifosfato parece inhibir la síntesis de ADN por inhibición del ADN polimerasa. Las acciones de Citarabina son específicas al ciclo celular.
Farmacocinética	Se distribuye rápida y extensamente en los tejidos. Citarabina atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado limitado y aparentemente atraviesa la placenta. Después de la inyección intravenosa rápida, concentraciones plasmáticas de Citarabina parecen disminuir en forma bifásica con una vida media de distribución inicial de alrededor de 10 minutos, seguido por una vida media de eliminación de alrededor de 1 a 3 horas. Citarabina se metaboliza rápidamente, principalmente en el hígado, al metabolito inactivo 1-ß-D-arabinofuranosiluracilo. Alrededor del 70 a 80% de una dosis se excreta por la orina dentro de 24 horas, aproximadamente 90% como el metabolito y 10% como Citarabina sin cambios.
Vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en un lugar protegido de la luz, en el envase y empaque original.