

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citarabina Accord 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 100 mg de citarabina.

Cada vial de 1 ml contiene 100 mg de citarabina.

Cada vial de 5 ml contiene 500 mg de citarabina.

Cada vial de 10 ml contiene 1g de citarabina.

Cada vial de 20 ml contiene 2 g de citarabina.

Cada vial de 40 ml contiene 4 g de citarabina.

Cada vial de 50 ml contiene 5 g de citarabina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora, prácticamente libre de partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y para otras leucemias agudas en niños y adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Forma de administración

La administración de citarabina, deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia

Por inyección o perfusión intravenosa, o inyección subcutánea. Citarabina no es activa por vía oral.

##### **Citarabina Accord no debe administrarse por vía intratecal.**

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, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico (ver sección 4.4). Una práctica habitual es realizar la reconstitución con suero salino al 0,9% libre de conservantes y usar inmediatamente (ver sección 6.6).

##### Posología

Para obtener resultados terapéuticos óptimos y mínimos efectos adversos, la dosis de citarabina tendrá que 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:

En las recomendaciones posológicas, los valores basados en el peso corporal pueden convertirse a valores basados en la superficie corporal mediante nomogramas.

### Leucemia mieloide aguda

#### 1. Inducción de la remisión:

##### a) Tratamiento continuo:

i) Inyección rápida: 2 mg/kg/día es una dosis inicial prudente. Administrar durante 10 días. Obtener hemogramas diarios. Si no se observa ningún efecto contra la leucemia y no existe toxicidad aparente, incrementar la dosis hasta 4 mg/kg/día y mantenerla hasta apreciar una respuesta terapéutica o toxicidad. Casi todos los pacientes presentan toxicidad aguda con estas dosis.

ii) Pueden administrarse 0,5-1,0 mg/kg/día en perfusión de hasta 24 horas de duración. Los resultados de las perfusiones de una hora han sido satisfactorios en la mayoría de los pacientes. Después de 10 días esta dosis diaria inicial puede incrementarse hasta 2 mg/kg/día, dependiendo de la toxicidad. Continuar hasta que se observe toxicidad o hasta que se produzca la remisión

##### b) Tratamiento intermitente:

Se administran 3-5 mg/kg/día por vía intravenosa en cinco días consecutivos. Después de un periodo de reposo de dos a nueve días, se administra una tanda adicional. Continuar hasta que se produzca la respuesta 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 las tentativas adecuadas, 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.

#### 2. Tratamiento de mantenimiento:

Las remisiones, inducidas por citarabina o por otros fármacos, pueden mantenerse mediante inyección intravenosa o subcutánea de 1 mg/kg una o dos veces por semana.

Leucemia mieloide aguda secundaria o refractaria: se han utilizado dosis de citarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterápicos, de 2-3 g/m<sup>2</sup> en perfusión de 1-3 horas, cada 12 horas durante 6 días.

Leucemia linfóide 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 linfóide

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.

*Dosis altas:* La citarabina se administra como monoterapia o en combinación con otros citostáticos, 2-3 g/m<sup>2</sup>, como perfusión intravenosa de 1-3 horas cada 12 horas durante 2-6 días. La dosis total del tratamiento no debe superar los 36 g/m<sup>2</sup>. Ver secciones 4.4 y 4.8.

Las terapias a dosis elevadas en pacientes de edad superior a 60 años deben administrarse solamente después de una meticulosa evaluación beneficio-riesgo.

*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.

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

*Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal*

Aparentemente, una importante fracción de la dosis administrada se metaboliza a nivel hepático y una pequeña fracción a nivel renal. En pacientes con alteraciones de la función hepática y/o renal debe utilizarse el fármaco con precaución y a dosis reducidas.

*Pacientes de edad avanzada:*

No existen datos que sugieran que debe ajustarse la posología en pacientes de edad avanzada. No obstante, los pacientes ancianos no toleran la toxicidad de los fármacos tan bien como los jóvenes, y debe prestarse una atención especial a la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia debidas a fármacos, iniciando tratamiento complementario adecuado cuando esté indicado.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la citarabina o a alguno de los excipientes.

No debe considerarse la posibilidad de administrar 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. La citarabina no debe utilizarse en el tratamiento de enfermedades benignas, excepto para la inmunosupresión.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Advertencias:**

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.

Es necesario disponer de las instalaciones adecuadas para solucionar las complicaciones, potencialmente mortales, de la mielosupresión (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/m<sup>2</sup>). 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.

En los casos en los que se administren dosis altas, se debe utilizar un disolvente que no contenga alcohol bencílico, ya que se ha asociado al síndrome de distrés respiratorio, mortal en niños prematuros. Una práctica habitual es realizar la reconstitución con suero salino al 0,9% libre de conservantes y usar inmediatamente.

Se ha demostrado que la citarabina es cancerígena en animales. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto similar al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente.

### **Precauciones:**

Los pacientes tratados con citarabina deben monitorizarse atentamente. 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  $\text{mm}^3$ , 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 los 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 quienes 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 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.

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 que provoca fallecimiento en niños con leucemia mielógena aguda tras la administración intratecal e intravenosa de citarabina a dosis convencionales en combinación con otros fármacos.

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 lactantes.

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 fármacos citotóxicos, la citarabina podría 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 cardíacos, 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 elaboradas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes inmunodeprimidos por fármacos quimioterápicos, 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.

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 disolventes que contengan alcohol bencílico. Se puede utilizar suero salino al 0,9% libre de conservantes para la reconstitución (ver sección 4.2).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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.

Glucósidos cardíacos: 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. Aparentemente, las concentraciones plasmáticas de digoxina en equilibrio no cambiaron. 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 digoxina en estos pacientes puede considerarse una alternativa.

Agenes antiinfecciosos: Un estudio de interacción *in vitro* entre gentamicina y citarabina mostró un antagonismo de la citarabina respecto a la sensibilidad de cepas de *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.

Metotrexato: Cuando se administra citarabina 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**

##### Embarazo

No hay estudios sobre el uso de citarabina en mujeres embarazadas. Citarabina ha demostrado ser teratogénico 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 citarabina, 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 citarabina, del riesgo existente para el feto y de la conveniencia de la continuación del embarazo.

##### Lactancia

Debido a que se desconoce si la citarabina se excreta en la leche materna y los posibles efectos adversos que podría producir en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna.

##### Fertilidad

Citarabina puede ser genotóxica. Tanto hombres como mujeres que estén siendo tratados con citarabina deberían usar métodos contraceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses después una vez finalizado. A los hombres se les habrá de informar de la posibilidad de preservar semen antes de comenzar el tratamiento con citarabina debido al potencial riesgo de infertilidad tras el tratamiento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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**

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

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La 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/m<sup>2</sup> a 600 mg/m<sup>2</sup>, 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 saprofitas. 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**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección <sup>a</sup>
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</b>	
Muy frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, recuento de reticulocitos disminuido
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b>	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
<b>Trastornos oculares:</b>	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis <sup>b</sup>
<b>Trastornos cardiacos:</b>	

Frecuencia no conocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
<b>Trastornos hepato biliares:</b>	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
<b>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:</b>	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección <sup>c</sup>
<b>Exploraciones complementarias:</b>	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal
<sup>a</sup> Puede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal.	
<sup>b</sup> Puede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas.	
<sup>c</sup> Dolor 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)**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Frecuencia no conocida	Cambio de personalidad <sup>a</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia



Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial
<b>Trastornos oculares:</b>	
Muy frecuentes	Trastorno de la córnea
<b>Trastornos cardiacos:</b>	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía <sup>a</sup> , bradicardia sinusal
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Frecuentes	Exfoliación de la piel

<sup>a</sup>El cambio de personalidad se notificó en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa.

<sup>b</sup>Con muerte subsiguiente.

#### Otras reacciones adversas

En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m<sup>2</sup>), con y sin otros quimioterapéuticos (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

En caso de producirse sobredosis, suspender el tratamiento, seguido de tratamiento de la subsiguiente depresión de la médula ósea, incluyendo transfusión de sangre o plaquetas y antibióticos según se requiera. Doce dosis de 4,5g/m<sup>2</sup> por perfusión intravenosa durante una hora cada 12 horas, induce toxicidad irreversible y mortal en el sistema nervioso central. La citarabina puede eliminarse por hemodiálisis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Animetabolito (análogo de pirimidina)  
Código ATC: L01BC01

La citarabina, un análogo nucleosídico de la pirimidina, es un fármaco antineoplásico que inhibe la síntesis de ácido desoxirribonucleico. 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, 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.

#### 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

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. 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. 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 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 kinasas. 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.

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% del la dosis se elimina por la orina en 24 horas. Aproximadamente el 90% del fármaco excretado por la orina se encuentra en forma de ara-U y el 10% como fármaco 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.

Citarabina produce daño cromosómico extenso, incluyendo rotura de las cromátidas y se han descrito también transformaciones malignas en células de roedores en cultivo. 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**

Macrogol 400  
Trometamol  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Incompatibilidades con: heparina, insulina, metotrexato , 5-fluorouracilo, nafcilina, oxacilina, penicilina G y metilprednisolona succinato.

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

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Estabilidad durante el uso: se ha demostrado una estabilidad físico-química durante el uso, después de la dilución en cloruro sódico inyectable (0,9 % p/v) y dextrosa inyectable (5% p/v), de hasta 24 horas a una temperatura por debajo de 25°C y hasta 72 horas a 2°C-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y tiempos de almacenaje para su posible uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a una temperatura superior a 25°C.  
Conservar el vial en la caja para protegerlo de la luz.  
No refrigerar.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Para 1 ml,  
Solución inyectable en un vial de vidrio transparente de tipo I de 2 ml cerrado con un tapón de goma gris de 13 mm y un precinto desprendible de aluminio de color azul transparente de 13 mm.

Para 5 ml,  
Solución inyectable en un vial tubular de vidrio transparente de tipo I de 5 ml cerrado con un tapón de goma gris de 20 mm y un precinto desprendible de aluminio de color azul transparente de 20 mm.

Para 10 ml,  
Solución inyectable en un vial tubular de vidrio transparente de tipo I de 10 ml cerrado con un tapón de goma gris de 20 mm y un precinto desprendible de aluminio de color azul transparente de 20 mm.

Para 20 ml,  
Solución inyectable en un vial tubular de vidrio transparente de tipo I de 20 ml cerrado con un tapón de goma gris de 20 mm y un precinto desprendible de aluminio de color azul marino de 20 mm.

Para 40 ml,  
Solución inyectable en un vial moldeado de vidrio transparente de tipo I de 50 ml cerrado con un tapón de goma gris de 20 mm y un precinto desprendible de aluminio de color azul marino de 20 mm.

Para 50 ml,  
Solución inyectable en un vial moldeado de vidrio transparente de tipo I de 50 ml cerrado con un tapón de goma gris de 20 mm y un precinto desprendible de aluminio de color violeta de 20 mm.

Tamaños de envases:

- 1 vial de 1 ml, 5 viales de 1 ml
- 1 vial de 5 ml, 5 viales de 5 ml
- 1 vial de 10 ml
- 1 vial de 20 ml
- 1 vial de 40 ml
- 1 vial de 50 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Una vez abierto, el contenido de cada vial debe utilizarse inmediatamente y no debe guardarse.  
Los líquidos para perfusión que suelen utilizarse con citarabina incluyen el agua para preparaciones inyectables, la solución salina al 0,9% y la dextrosa al 5%. Es necesario comprobar la compatibilidad antes de realizar la mezcla con cualquier otra sustancia.

Los líquidos para perfusión que contienen citarabina deben utilizarse inmediatamente.

### Medidas de protección

- Debido a la naturaleza tóxica del compuesto, deberán seguirse las siguientes recomendaciones de protección:
- Las mujeres embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal que manipule citarabina deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, batas y guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la reconstitución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Si se produce un vertido, restrinja el acceso al área afectada y lleve protección adecuada que incluya guantes y gafas de seguridad. Limite la extensión y limpie el área con material o papel absorbente. Los vertidos también pueden limpiarse con hipoclorito sódico al 5%. El área del vertido debe lavarse con una cantidad abundante de agua. Introduzca el material contaminado en una bolsa estanca para residuos citotóxicos e incinérela a 1100°C.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con la piel o los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua, con jabón y agua, o con solución de bicarbonato de sodio y procurar atención médica.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

### Eliminación

Para la eliminación, introducir el medicamento en una bolsa para residuos de alto riesgo (para citotóxicos) e incinerar 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  
Edificio Est. 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

74455

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

Julio 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2019