

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citarabina Kabi 100 mg/ml solución inyectable o 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 1 g de citarabina.

Cada vial de 20 ml contiene 2 g de citarabina.

#### Excipiente(s):

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución transparente e incolora.

pH- 7.0 - 9.5

Osmolaridad: 250 a 400 mOsm/L

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para inyección o perfusión intravenosa, o inyección subcutánea.

Sólo se pueden dar recomendaciones generales, ya que la leucemia aguda se trata casi exclusivamente con combinaciones de citostáticos.

Las recomendaciones posológicas pueden convertirse a valores basados en la superficie corporal mediante nomogramas.

### 1) Inducción de la remisión: Adulto

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 a la semana.

#### *Población pediátrica*

Los niños parecen tolerar dosis más altas de citarabina que los adultos. Cuando se especifican intervalos de dosis a administrarse, los niños deben recibir la dosis más alta.

#### **Pacientes con alteraciones hepáticas y renales:**

Pacientes con insuficiencia renal y hepática: se debe reducir la dosis (ver sección 4.4).

Citarabina se puede dializar. Por lo tanto no se debe administrar citarabina inmediatamente antes o después de la diálisis.

**Pacientes de edad avanzada:**

No existen datos que sugieran que debe ajustarse la posología en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada 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.

Forma de administración**4.3. Contraindicaciones**

No debe considerarse el tratamiento con citarabina en pacientes con mielosupresión grave.

La citarabina no se debe utilizar en el tratamiento de enfermedades benignas, excepto para la inmunosupresión.

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

Encefalopatías degenerativas y tóxicas, especialmente después de usar metotrexato o tratamientos con radiación ionizante.

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

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

**Advertencias:**

*Efectos hematológicos:* Citarabina es un potente supresor de la médula ósea; la severidad depende de la dosis del fármaco 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 medicamento deben someterse a una estrecha supervisión médica y, durante el tratamiento de inducción, deben efectuarse recuentos de leucocitos, hemoglobina y plaquetas diariamente. 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 disminución de reticulocitos. La toxicidad menos grave incluye náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, úlceras orales, e insuficiencia hepática (ver sección 4.8).

Tras la administración de citarabina durante 5 días en perfusión lenta o inyección rápida de  $50 \text{ mg/m}^2$  a  $600 \text{ mg/m}^2$ , 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 (nadir) entre los días 7 y 9. Esto es 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 (nadir) entre los días 15-24 seguido de un rápido ascenso a los niveles basales en los 10 días posteriores. La depresión de plaquetas se observa a los 5 días con una depresión máxima que se produce entre 12-15 días. Acto seguido, se produce un rápido aumento por encima de la línea base en los siguientes 10 días.

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 secundaria 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 (ver sección 4.8).

*Administración de dosis altas:* 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 algunos ciclos experimentales con altas dosis de Citarabina (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 (ver sección 4.8).

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 controlarse estrechamente. Es imprescindible realizar recuentos frecuentes de hemoglobina, 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 granulocitos polimorfonucleares desciende a menos de 1.000 por milímetro cúbico, 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 sensoriales y motoras periféricas tras la consolidación con dosis altas de citarabina, daunorubicina y asparaginasa en pacientes adultos con leucemia no linfocítica aguda.

Debe monitorizarse la posible aparición de neuropatías en pacientes tratados con dosis altas de citarabina, ya que posiblemente sea necesario alterar la pauta posológica para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

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

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.

*Pautas posológicas convencionales:* 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.

*Función hepática y/o renal:* El hígado humano aparentemente metaboliza una fracción importante de la dosis administrada de citarabina. En particular, los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden tener una mayor probabilidad de que aparezcan efectos tóxicos en el SNC después del tratamiento con dosis altas de citarabina. El medicamento se debe utilizar con precaución y a dosis reducidas en pacientes cuya función hepática es deficiente.

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

*Neurológicas:* 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.

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para el uso en niños.

*Síndrome de lisis tumoral:* Al igual que otros fármacos citotóxicos, la citarabina podría inducir hiperuricemia 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.

*Pancreatitis:* Se han observado casos de pancreatitis con la inducción de citarabina.

**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.

**Dosis altas:** El riesgo de efectos secundarios en el SNC es más alto en pacientes que previamente han recibido tratamiento para el SNC como quimioterapia por vía intratecal o radioterapia.

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.

## **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”

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

*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.

*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. Aparentemente, las concentraciones plasmáticas de digitoxina 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 digitoxina en estos pacientes puede considerarse una alternativa.

*Gentamicina:* 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

Citarabina ha demostrado ser teratogénica en algunas especies animales. El uso de citarabina en mujeres que están, o podrían estar embarazadas debe llevarse a cabo sólo después de considerar adecuadamente los riesgos y beneficios potenciales.

Debido a la posibilidad de malformaciones con el tratamiento citotóxico, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, se debe informar a las pacientes embarazadas o con intención de quedarse embarazadas en tratamiento con citarabina del potencial riesgo para el feto y la conveniencia de la continuación del embarazo. Hay un cierto, pero reducido riesgo si el tratamiento se inicia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Aunque han nacido niños normales de pacientes tratados en los tres trimestres del embarazo, se aconseja el seguimiento de estos recién nacidos. Los hombres y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta seis meses tras finalizar el tratamiento.

##### Lactancia

La citarabina no se debe administrar a las madres que están dando el pecho. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posible aparición de reacciones adversas graves en los recién nacidos que se alimentan de leche materna, se debe decidir sobre interrumpir la lactancia o suspender la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

##### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios oficiales de fertilidad, sin embargo, se observaron anomalías en la cabeza de los espermatozoides después del tratamiento con citarabina en ratones.

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

Citarabina no tiene efectos sobre la función intelectual o la coordinación psicomotriz.

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**

Resumen del perfil de seguridad (ver también sección 4.4)

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, rash, anorexia, inflamación o ulceración oral o anal e insuficiencia hepática.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Debido a que la citarabina es un potente supresor de la médula ósea, se puede esperar aparición de anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y disminución de los reticulocitos como

resultado de su administración. La gravedad de estas reacciones depende de la dosis y pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos de la médula ósea y frotis periférico.

#### 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 en cualquier lugar del cuerpo, tras la administración de dosis inmunosupresoras que afectan a la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves pero también graves o, en algunos casos, mortales.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

*Se ha descrito síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor de huesos, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6-12 horas después de su administración. Se ha demostrado que los corticosteroides son beneficiosos en el tratamiento y prevención de este síndrome. Si los síntomas del síndrome son lo suficientemente graves como para justificar el tratamiento, se debe contemplar el uso de corticosteroides así como la continuación del tratamiento con citarabina.*

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación mediante clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se definen utilizando 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)

<b>Tabla de reacciones adversas</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección <sup>a</sup>
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección, abscesos hepáticos
<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>	
Frecuentes	Hiperuricemia
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 cardíacos</b>	
Muy raras	Arritmia
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
Frecuentes	Disfagia
Poco frecuentes	Neumatosis cistoide intestinal, colitis necrosante, peritonitis
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
Muy raras	Hidradenitis ecrina neutrofílica
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
<b>Trastornos musculoesqueléticos 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	

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

<b>Tabla de reacciones adversas (dosis altas)</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático, sepsis
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia no conocida	Cambios 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 cardíacos</b>	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía <sup>b</sup>
<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 (meta-AMSA, daunorubicina, VP-16), 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 un síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se ha notificado desenlace mortal.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Después del tratamiento con altas dosis de citarabina, los síntomas de influencia cerebral o cerebelosa como cambios de personalidad, alerta afectada, disartria, ataxia, temblor, nistagmo, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, mareos, coma, convulsiones, etc. aparecen en el 8-37 % de los pacientes tratados. La incidencia en ancianos (>55 años) puede ser aún mayor. Otros factores predisponentes son la alteración de la función hepática y renal, el tratamiento previo del SNC (p. ej., radioterapia) y el abuso de alcohol. Las alteraciones del SNC son en la mayoría de los casos reversibles.

El riesgo de toxicidad del SNC aumenta si el tratamiento con citarabina - administrado en forma de dosis altas por vía intravenosa- se combina con otro tratamiento tóxico para el SNC, como radioterapia o dosis altas.

#### Trastornos gastrointestinales:

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

Abscesos hepáticos, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) y pancreatitis han sido observados después de la terapia a dosis altas.

Otros

Después de la terapia con altas dosis de citarabina, se ha informado de rabdomiólisis, amenorrea y azoospermia.

#### Administración intratecal

Citarabina no se recomienda para uso intratecal; sin embargo, se han notificado las siguientes reacciones adversas con este uso. Reacciones sistémicas esperadas: depresión de la médula ósea, náuseas, vómitos. Ocasionalmente, se ha informado de toxicidad grave de la médula espinal que conduce a tetraplejia y parálisis, encefalopatía necrosante, con o sin convulsiones, ceguera y casos de neurotoxicidad aislada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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. En caso de producirse sobredosis se aconseja 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 produjo un aumento inaceptable en la toxicidad del SNC irreversible y mortal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, 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

Citarabina se convierte en arabinofuranosiluracilo por pérdida de un grupo amino en hígado y riñones. En humanos, tras administración intravenosa, sólo el 5,8% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada por la orina entre 12-24 horas, el 90% de la dosis se excreta en forma del metabolito desaminado. Citarabina se metaboliza rápidamente primariamente en el hígado y puede que también en los riñones. Tras la administración de dosis altas únicas intravenosas, los niveles en sangre caen hasta niveles incuantificables en 15 minutos en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes presentan niveles circulantes incuantificables hasta 5 minutos después de la inyección.

La semivida del medicamento es de 10 minutos.

Dosis altas de citarabina alcanzan un pico plasmático 200 veces superior que el que se observa con una pauta posológica convencional. El pico del metabolito inactivo ARA-U, con una pauta posológica de

dosis altas, se observa después de tan sólo 15 minutos. El aclaramiento renal es más lento con dosis altas de citarabina que con dosis convencionales de citarabina. Los niveles que se alcanzan en el líquido cefalorraquídeo (LCR), tras dosis altas de citarabina de 1-3g/m<sup>2</sup> administrada por perfusión intravenosa, son de alrededor de 100-300 nanogramos/ml.

El nivel del pico plasmático se alcanza alrededor de 20-60 minutos tras la aplicación subcutánea. En dosis comparables, estas son significativamente más bajas que los niveles plasmáticos que se alcanzan tras administración intravenosa.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Citarabina es embriotóxico y teratogénico a dosis clínicamente relevantes cuando se administró a roedores durante el periodo de organogénesis. Se ha notificado que citarabina causa toxicidad en el desarrollo, incluyendo daño en el cerebro en desarrollo si se administra durante el período peri y post-natal. Citarabina es mutagénica y clastogénica y produjo transformaciones malignas de células de roedores *in vitro*.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Se ha descrito que las soluciones de citarabina son incompatibles con carbenicilina sódica, cefalotina sódica, fluorouracilo, sulfato de gentamicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, insulina regular, succinato sódico de metilprednisolona, nafcilina sódica, oxacilina sódica, penicilina G sódica (bencilpenicilina), metotrexato, succinato de prednisolona.

Sin embargo, la incompatibilidad depende de varios factores (ej. las concentraciones del fármaco, diluyentes específicos usados, el pH resultante, la temperatura). Se deben consultar referencias específicas para obtener información sobre compatibilidad específica.

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

### 6.3. Periodo de validez

18 meses

#### **Tras la primera apertura:**

Una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente.

#### **Después de la dilución:**

**Después de la dilución**, la estabilidad física y química de la solución en uso se ha demostrado durante 8 días si se conserva a una temperatura inferior de 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación previas a su uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no deberían ir más allá de 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

Conservar entre 15°C y 25°C. No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura y después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **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 de bromobutilo y una cápsula flip-off con precinto de aluminio de color verde.

Para 5 ml,

Solución inyectable en un vial de vidrio transparente de tipo I de 5 ml cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula flip-off con precinto de aluminio de color azul.

Para 10 ml,

Solución inyectable en un vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un precinto desprendible de aluminio de color rojo.

Para 20 ml,

Solución inyectable en un vial de vidrio transparente de tipo I de 20 ml cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula flip-off con precinto de aluminio de color amarillo.

El envase contiene 1 vial de 1 ml, 5 ml, 10 ml y 20 ml, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Para un sólo uso.

Citarabina es sólo para vía intravenosa o subcutánea.

La solución diluída debe ser transparente, incolora y libre de partículas visibles.

Los fármacos de administración parenteral deben someterse a control visual de partículas y decoloración, previo a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Si se observa que la solución se ha decolorado o contiene partículas visibles, debe descartarse.

Citarabina inyectable puede diluirse con agua para preparaciones inyectables estéril, solución de glucosa para perfusión intravenosa (5 % p/v) o solución de cloruro de sodio para perfusión intravenosa (0.9 % p/v).

El estudio de compatibilidad de la dilución se ha realizado en bolsas de perfusión de poliolefinas.

La concentración a la que se ha demostrado la estabilidad físico-química de citarabina es de 0,04 - 4 mg/ml.

**Si se observa cristalización del producto como consecuencia de su exposición a bajas temperaturas, se debe redissolver los cristales calentando hasta una temperatura de 55°C durante un tiempo no superior a 30 minutos y agitar hasta que los cristales se hayan disueltos. Dejar enfriar a temperatura ambiente antes de su utilización.**

Una vez abierto, el contenido de cada vial debe utilizarse inmediatamente y no debe guardarse.

Los líquidos para perfusión que contienen citarabina deben utilizarse inmediatamente.

### **Guías de manipulación de agentes citotóxicos**

#### **Administración:**

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

#### **Preparación (Recomendaciones):**

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

#### **Contaminación:**

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

#### **Eliminación:**

Las jeringas, envases, materiales absorbentes, soluciones y cualquier otro material contaminado se debe introducir en una bolsa de plástico tupido u otro envase estanco e incinlarla 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**

Fresenius Kabi España SAU  
Marina 16-18

08005 Barcelona  
España

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

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

Julio 2013

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

Enero 2021