

CITARABINA KEMEX <p>CITARABINA (1-beta arábino furanosil citosina) Inyectable Liofilizado</p>	
INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
Fórmula Cualcuanitativa: <p>Cada frasco ampolla contiene:</p>	
CITARABINA KEMEX: <p>Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina).....</p>	<p>100 mg 500 mg 1 g 100 mg..... 500 mg..... 1 g</p>

ADVERTENCIA

Solo profesionales experimentados en quimioterapia deberían usar Citarabina polvo liofilizado.

Para la terapia de inducción se debe contar con los recursos suficientes de apoyo como para monitorear la tolerancia a la droga y proteger y mantener a un paciente comprometido por toxicidad a la droga.

El principal efecto tóxico de citarabina es la supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Toxicidades menos serias incluyen náusea, vómitos, diarrea y dolor abdominal, ulceración oral y disfunción hepática.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismos de acción

CITARABINA (Citarabina) es un inhibidor específico de la fase S del ciclo de división celular. La actividad se produce como resultado de su activación a citarabina trifosfato en los tejidos e incluye inhibición de la síntesis del ADN con poco efecto en la síntesis del ARN y proteínas.

Otras acciones

Es un potente inmunosupresor.

Distribución

Solo cantidades moderadas atraviesan la barrera hematoencefálica con la administración intravenosa rápida, aunque se alcanzan concentraciones en líquido cefalorraquídeo del 40 y 50% de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de la infusión intravenosa continua.

Unión a proteínas: Baja (15%)

Metabolismo

Desaminación rápida en sangre y tejidos, especialmente en el hígado, pero mínima en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Vida media: varía entre individuos, puede relacionarse con la citotoxicidad.

Fase alfa: De 10 a 15 minutos

Fase Beta: De 1 a 3 horas (alrededor de 2 horas después de la administración intratectal)

Tiempo hasta la concentración máxima: Subcutánea: de 20 a 60 minutos.

Eliminación Renal, menos del 10% inalterado.

INDICACIONES

Tratamiento de leucemia linfocítica aguda y mielocítica aguda

Tratamiento de eritroleucemia

Tratamiento de leucemia mielocítica crónica

Tratamiento de Linfoma Hodgkin y no Hodgkin

Tratamiento del síndrome mielodisplásico

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE DOSIFICACIÓN

Se recomienda utilizar la terapia de inducción en un medio hospitalario bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia con antimetabólitos. La terapia intratectal solo se debe llevar a cabo con un médico familiarizado con el mismo.

Se emplean diversas formas de administración sola o en combinación con otros fármacos antitumorales.

El prescriptor puede consultar con la bibliografía médica y la del fabricante para ver la dosificación específica:

\* La dosificación debe ajustarse de forma que satisfaga los requisitos individuales de cada paciente, en función de la respuesta clínica o del grado de depresión de la médula ósea.

\* Puede ser necesario reducir la dosificación en pacientes con disfunción renal o hepática , o en los que exista depresión de la médula ósea.

\* Cuando se administra por inyección intravenosa rápida, los pacientes suelen tolerar dosis mas altas de CITARABINA ( Citarabina) con menos depresión hematológica que cuando se administra por infusión lenta,aunque las náuseas y los vómitos pueden ser mas graves y persistir durante varias horas después de la inyección.

\* La aparición de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma se puede evitar mediante hidratación oral adecuada, y en algunos casos, administrando alopurinol. Si aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico puede ser necesario alcalinizar la orina.

\* Se puede continuar con un programa de inducción hasta que aparezca la respuesta o toxicidad, o hasta que este claro que el paciente no responde. La mejoría de la médula ósea puede requerir de 7 a 64 días; el tratamiento se detiene cuando la médula ósea se vuelve hipocelular y se reanuda cuando se recupera.

\* Si los recuentos leucocitarios caen por debajo de 1.000 por milímetro cúbico o los recuentos de plaquetas por debajo de 50.000 por milímetro cúbico, puede ser necesario suspender la terapia hasta que aparezcan signos inequívocos de recuperación de la médula ósea. Los niveles mas bajos de leucocitos y plaquetas habitualmente se alcanzan después de 5 a 7 días sin medicamen- tos. La terapia puede reanudarse cuando se alcanzan niveles adecuados de leucocitos y plaquetas.

\* En leucemia aguda, puede administrarse a pesar de la presencia de trombocitopenia y hemorragias, ya que, en algunos casos la hemorragia cesa y aumenta el recuento plaquetario durante el tratamiento.

Se recomienda tomar precaución especial en pacientes que desarrollan trombocitopenia como resultado de la administración de CITARABINA (Citarabina).

Estos pueden incluir: cuidado extremo, inspección regular de los lugares de punción intravenosa de la piel y de la superficie de la membrana mucosa para detectar signos de hemorragia o hematomas limitar la frecuencia de punciones en vena o de inyecciones intramusculares, exámenes de orina, vómitos, heces y secreción para detectar sangre oculta, precaución en el empleo de cepillos, hilos y palillos dentales;cuchillas de afeitar de seguridad y cortaúñas, evitar el estreñimiento y por último tener precaución para evitar las caídas y otras lesiones.

Tales pacientes deben evitar la ingesta excesiva de alcohol y la ingestión de cualquier fórmula que contenga ácido acetilsalicílico.debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puede ser necesario realizar transfusiones de plaquetas.
\* Se debe observar cuidadosamente a los pacientes en los que se manifieste leucopenia, para detectar signos de infección. Puede ser necesario administrar antibióticos. En los pacientes neutropénicos que desarrollen fiebre debe iniciarse empíricamente una cobertura con antibiótico de amplio espectro, en espera de los resultados de los cultivos bacterianos y de las pruebas de diagnóstico apropiadas.

Quimioterapia de combinación

Se puede utilizar en combinación con otros fármacos en varios regímenes. En consecuencia, se puede alterar la incidencia y/o severidad de los efectos secundario y puede emplearse diferentes dosificaciones (generalmente, reducidas).Por ejemplo, CITARABINA KEMEX forma parte de la

siguientes combinaciones quimioterapéuticas:

- Citarabina + doxorubicina

- Citarabina + daunorubicina + prednisolona + mercaptopurina.

- Citarabina + tioguanina

- Citarabina + tioguanina + daunorubicina

- Citarabina + doxorubicina + vincristina + prednisolona

- Citarabina + daunorubicina + tioguanina + prednisona + vincristina

- Citarabina + daunorubicina

Para dosificación y pautas consultar con la literatura.

Para información referente a cada fármaco, consultar a la monografía correspondiente.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES
Dosis usual para adultos
Leucemia mielocítica aguda o eritroleucemia
- Terapia de inducción: la dosis usual de citarabina en combinación con otras drogas oncológicas es de 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por infusión IV continua durante 1 a 7 días o 100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 12 horas (Días 1-7).
- Mantenimiento: Subcutánea, 1 mg/kg de peso corporal 1 o 2 veces por semana.

Leucemia meningé

Intratectal, de 5 a 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal a intervalos que varían desde una vez al día durante 4 días a una vez cada 4 días. Una dosificación utilizada frecuentemente es 30 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal 1 vez cada 4 días hasta que las medidas del LCR sean normales, seguidos de una dosis adicional.

Dosis pediátricas usuales

Ver dosis usual para adultos.

Nota: no se ha establecido la seguridad de los mismos en lactantes.

CONSERVACIÓN

Mantener entre 15 - 30 °C y al abrigo de la luz.

Estabilidad

Las soluciones reconstituidas son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Las soluciones que muestren una leve turbidez debe desecharse. Las soluciones para infusión que continúen hasta 500 mcg de citarabina por ml son estables a temperatura ambiente durante 7 días.

RECONSTITUCIÓN PARA USO ENDOVENOSO

Preparación de la forma farmacéutica

Se reconstituye para uso por vía intravenosa o subcutánea añadiendo 5 ml de agua para inyección al vial de 100 mg, produciendo una solución que contiene 20 mg de Citarabina por ml o añadiendo 10 ml de agua para inyectables vial de 500 mg, produciendo una solución que contiene 50 mg de Citarabina por ml.

La dosis de 1 g se reconstituye con 10 ml de agua para inyectables resultando una solución de 100 mg de citarabina por ml.

La dosis de 2 g se reconstituye con 20 ml de agua para inyectables resultando una solución de 100 mg de citarabina por ml.

Precaución: se recomienda NO utilizar diluyentes que contengan alcohol benzílico para la preparación de medicamentos de uso en neonatos.

Su empleo se ha asociado un síndrome tóxico mortal consistente en acidosis metabólica, depresión del SMR, problemas respiratorios, insuficiencia renal, hipotensión y posibles crisis convulsivas y hemorragias intracraneales.

Las soluciones de Citarabina se pueden diluir posteriormente con Agua para inyectable, Glucosa al 5% inyectable o Cloruro sódico inyectable 0.9% por su administración por infusión intravenosa.

No utilizar diluyentes que contengan alcohol benzílico para uso intratecal.

Normas para el manipuleo y la Eliminación de CITARABINA.

Existen datos y preocupación creciente, de que el personal encargado de la preparación y administración de antineoplásicos por vía parenteral puede correr ningún riesgo debido a la teratogenicidad y mutagenicidad y/o carcinogenicidad potenciales de estos fármacos aunque el riesgo real se desconoce.

\* Usar vitrina de seguridad biológica durante la reconstitución y dilución del medicamento para uso parenteral y ponerse guantes y mascarillas desechables.

\* Emplear la técnica correcta para evitar la contaminación del medicamento ,de la zona de trabajo y del operario durante la transferencia de un envase a otro.

\* Desechar cuidadosamente y correctamente las agujas y jeringas viales, ampollas y el medicamento no utilizado.

PRECAUCIONES

Carcinogenicidad

Los procesos malignos secundarios son posibles efectos retardados de muchos antineoplásicos, aunque no esta claro si el efecto esta relacionado con su acción mutagénica o con la inmunosupresora. Tampoco se conoce el efecto de la dosis y la duración del tratamiento, aunque el riesgo parece aumentar con el uso a largo plazo. Aunque la información es escasa, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo de carcinogénesis es mayor con los agentes alquilantes. Se ha demostrado que los antimetabólitos son carcinógenos en animales y pueden asociarse a un aumento del riesgo de aparición de carcinomas secundarios en humanos aunque el riesgo parece ser menor que con los alquilantes.

Mutagenicidad

CITARABINA KEMEX puede producir anomalías cromosómicas en humanos.

Reproducción y embarazo

Fertilidad:

En pacienes sometidos a terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes, se puede producir supresión gonadal que da lugar a amenorrea o azoospermia. En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de disfunción testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de asociaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la valoración de los efectos de cada fármaco por separado.

CITARABINA KEMEX se ha asociado a toxicidad reversible en las células germinales en humanos.

Embarazo:

Aunque no se han realizado estudios en humanos, debe evaluarse la relación riesgo-beneficio, puesto que CITARABINA KEMEX es teratogénico en ratas y ratones.

Se ha descrito en recién nacidos cuyas madres recibieron CITARABINA KEMEX durante el embarazo un caso de malformación en extremidades y orejas; y un caso de malformación en el bazo (específicamente esplenomegalia ). También se tienen conocimientos de varios recién nacidos normales cuyas madres recibieron tratamientos con Citarabina.

Primer trimestre: Generalmente se recomienda evitar, si es posible el uso de antineoplásicos durante este período, especialmente la quimioterapia combinada. Aunque la información es escasa, debido a los pocos ejemplos de administración de antineoplá- sicos durante el embarazo, se debe tener en cuenta el potencial de riesgo-beneficio debido al peligro mutagénico, teratogénico y carcinogénico de este medicamento.
\* Los riesgos para el feto incluyen las reacciones adversas observadas en adultos.

Lactancia

Aunque se dispone de muy poca información referente a la excreción en la leche materna, no se recomienda la lactancia mientras se esta en tratamiento con CITARABINA KEMEX debido al riesgo para el lactante.

Pediatría

Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en la población pediátrica, no se espera que la respuesta a este medicamento este afectada en esta edad.

Geriatría

Idem anterior.

Odontología

Los efectos depresores de la médula ósea, pueden dar lugar a un aumento de las infecciones microbianas, retraso de la cicatrización y hemorragia gingival. El trabajo odontológico debe terminr si es posible antes del inicio de la terapia, y continuar luego que el recuento sanguíneo hayan recuperado los valores normales. Se debe instruir al paciente en la correcta higiene oral y el cuidado en el uso de cepillos, hilos y palillos dentales.

Puede originar estomatitis que puede ir asociada a considerables malestar.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y/O PROBLEMAS ASOCIADOS

Las siguientes interacciones se han seleccionado en función de su posible importancia clínica.

Nota:

Las asociaciones que contengan cualesquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con esta medicación:

\* Allopurinol o Colchicina o Probenecid o Sulfipirazona: La citarabina puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los antigotosos para controlar la hiperuricemia y la gota.

\* Ciclofosfamida:

Se ha reportado que: en la preparación de los pacientes que han de recibir un trasplante de médula ósea, el uso concurrente de Citarabina con Cidofosfamida (en terapias de altas dosis) incrementa el riesgo de Cardiomiopatía seguida de muerte.

\* Medicamentos que causan dicrasias sanguíneas: Los efectos leucopénicos ó trombocitopénicos de la Citarabina pueden agravarse con el uso concurrente de otros tratamientos que produzcan depresión de la médula ósea. Se recomienda realizar un ajuste posológico de la dosis basado en el monitoreo de la rutina hematológica.

\* Metotrexato:

La administración de Citarabina en el periodo de tiempo comprendido entre 48 horas antes ó 10 minutos después de iniciada la terapia con Metotrexato, puede llevar al sinergismo de los efectos citotóxicos. Sin embargo la evidencia no es total y se recomienda realizar un ajuste posológico de la dosis basado en el monitoreo de la rutina hematológica.

\* Depresores de la médula ósea:

Radioterapia (el uso simultaneo puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de estos medicamentos y de la radioterapia, puede ser necesario disminuir la dosificación)

\* Vacunas con virus vivos:

Debido a que los mecanismos de defensa normales están suprimidos, el uso simultaneo con vacunas con virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de las vacunas, aumentar los efectos secundarios/adversos de la vacuna y/o disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes se debe abordar con sumo cuidado después de una revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y solo con el conocimiento y consentimiento del medico que supervise el tratamiento con CITARABINA (Citarabina).

El intervalo de tiempo entre la interrupción de los medicamentos que producen inmunosupre- sión y la recuperación de la capacidad de la respuesta a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicación inmunosupresora usada, de la enfermedad subyacente y de otros factores, se estima que varía entre 3 meses y 1 año.

Los pacientes con leucemia en fase de remisión no deben recibir vacunas con virus vivo hasta al menos 3 meses después de la última quimioterapia. Además, la inmunización con vacunas orales de poliovirus se debe posponer en personas en estrecho contacto con el paciente, especialmen- te los miembros de la familia.

INTERFERENCIAS CON EL DIAGNÓSTICO

Con los valores fisiológicos

Concentraciones séricas de fosfatasa alcalina

Concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST/SGOT)

Concentraciones de ácido úrico en sangre y orina (pueden aumentar)

CONTRAINDICACIONES

No debe utilizarse cuando existan los siguientes problemas:

\* Varicela existente o reciente

\* Herpes zóster (riesgo de enfermedad generalizada grave). La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en los siguientes casos clínicos:

\* Depresión de la médula ósea, gota, historia de cálculos renales.

\* Disfunción hepática

\* Infección

\* Disfunción renal

\* Inflamación de células tumorales en la médula ósea

\* También se debe tener precaución en pacientes que han sido sometidos a tratamientos previos con fármacos citotóxicos o radioterapia

\* Pacientes que han mostrado, previamente, hipersensibilidad a la citarabina

Monitorización del paciente

Es especialmente importante lo siguiente:

\* Nitrógeno úrico en sangre (BUN)

\* Hematocrito

\* Recuento de plaquetas

\* Alanina aminotransferasa (ALT/TGP)

\* Bilirrubina sérica

\* Creatinina sérica

\* Láctico deshidrogenasa sérica (LDH)

\* Ácido úrico

\* Recuento total y diferencial de leucocitos (se recomienda realizar las determinaciones antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la misma frecuencia varia según el estado clínico el fármaco, la dosis y otros medicamentos utilizados simultáneamente

\* Aspiración de medula ósea (se recomienda cada 2 semanas hasta que se produzca la remisión).

Signtancia

La incidencia de los efectos adversos (excepto náuseas y vómitos) es superior con administración intravenosa continua que con una administración intravenosa rápida.

Se ha informado pancreatitis aguda en pacientes tratados previamente con asparginasa.

Disfunción cerebral (confusión, cansancio, perdida de memoria) Disfunción cerebral (problemas al hablar, pararse o caminar, temblores).

Ulceras gastrointestinales (peritonitis)

Edema pulmonar

Daño hepático con hiperbilirrubinemia, necrosis intestinal, colitis necrótica.

Rash cutáneo y/o erupción de la piel que lleva a la descamación. Cardiomiopatía fatal.

Síndrome doloroso súbito respiratorio que progresa a edema pulmonar y cardiomegalia.

Neuropatías sensoriales y motoras periféricas.

Los siguientes efectos adversos se han seleccionado sobre la base de su significancia clínica potencial:

\* Estos indican la necesidad de atención medica:
-Incidencia muy frecuente, ocurren en el 15 al 100% de los pacientes.
-Leucopenia o infección: (usualmente asintomática; menos frecuente, fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor en el costado o en la espalda, dolor d dificultad al orinar).

Estomatitis: llagas en la boca y sobre los labios.

Trombocitopenia: (usualmente asintomática, menos frecuentemente, inusualmente sangrado y hematomas, estreñimiento y heces negras, sangre en orina y heces,y petequias).

Nota: En la leucopenia, el nivel de leucocitos declina en dos fases iniciales en las primeras 24 horas, con un nadir en los días 7 a 9, un breve ascenso hasta el día 12, y una caída profunda con un nadir en los días 15 a 24. Los niveles se incrementan rápidamente hacia la línea de base en los siguientes 10 días. Con trombocitopenia, el recuento de plaquetas cae notablemente durante los 5 días siguientes a la dosis, con un nadir del día 12 al 15 y un incremento hacia la línea de base en los 10 días siguientes.

-Incidencia menos frecuente: Sucede en un 10% o menos de los pacientes:
-Toxicidad del sistema nervioso central, cerebelar o cerebral. En terapias de dosis elevadas, (entumecimiento u hormigueo en dedos de manos y pies o cara, cansancio inusual), Hiperuricemia o nefropatía de ácido úrico (dolor en las articulaciones, dolor en la parte baja de la espalda o en el costado, hinchazón de los pies o en la parte baja de las piernas).

Nota: La hiperuricemia o nefropatía de ácido úrico se producen mas comunmente durante el tratamiento inicial de la leucemia o del linfoma, como un resultado del rápido deterioro celular, lo que conduce a concentraciones elevadas de ácido úrico en suero.

-Rara incidencia: Se produce en un 2% o menos de los pacientes: Celulitis o tromboflebitis: (dolor en el sitio de la inyección).
Reacción a la droga: dolor en huesos o músculos, dolor en el pecho, fiebre, sensibilización o malestar general o debilitamiento, enrojecimiento de los ojos, erupción cutánea.

Esofagitis: (dificultad al tragar).

Hemorragia gastrointestinal. (heces negras y tardías).
Hepatotoxicidad: (ojos o piel amarillos).

Anemia megaloblástica: ( desmayos, pulsaciones irregulares, cansancio inusual, debilitamiento).

Edema pulmonar o neumonitis por difusión insterticial: (tos, dificultad al respirar). Retención urinaria: (disminución en la micción).

Nota: La reacción a la droga generalmente ocurre de 6 a 12 horas después de la administración, esto debe ser prevenido por o responder a un tratamiento de esteroides.
\* Estos indican la necesidad de atención médica solamente si continúan o son molestos:
-Incidencia muy frecuente: ocurren entre un 15 y el 100% de los pacientes: Perdida de apetito, náuseas y vómitos.

Nota: Las nauseas y vómitos se producen mas frecuentemente cuando se administran dosis intravenosas grandes que cuando se infntra.

-Incidencia menos frecuente o rara: ocurre en un 10% o menos de los pacientes: Diarrea, vértigo, jaqueca.

\* Estos no indican necesidad de atención medica:
-Incidencia menos frecuente o rara:
Perdida del cabello.

Nota: la alopecia completa es mas frecuente con terapias de altas dosis.

Estos indican la necesidad de atención medica, si ocurren luego de la discontinuidad de la medicación:
Depresión de la médula ósea (heces negras, sangre en orina o heces), tos o ronquera, fiebre o escalofríos, dolor en la espalda, dolor al orinar y defecar, sangrado inusual.

Observaciones al paciente
Debe advertirse al paciente sobre lo siguiente:
Uso adecuado de la medicación.
Tener precaución con la terapia de combinación, tomar cada medicamento en su momento justo. Es importante ingerir líquidos en abundancia, con lo que aumenta la producción de orina, para ayudar a la excreción del ácido úrico.
Es frecuente que se presenten náuseas y vómitos, es importante continuar con la medicación a pesar de las molestias gástricas.

Precauciones durante el uso de la misma:
\* Es importante la vigilancia estricta del paciente por parte del médico.
\* Evitar las inmunizaciones a menos que el médico las apruebe lo mismo con los integrantes del grupo familiar.
\* Evitar el contacto con personas con infecciones bacterianas o virales, especialmente durante el periodo en el que el recuento sanguíneo es bajo.

EFECTOS SECUNDARIOS/ADVERSOS
Pueden causar efectos secundarios tales como problemas sanguíneos, es importante hablar con el medico. El medico, al igual que el enfermero lo pueden ayudar a tratar los efectos. Es posible la perdida del pelo, el cual crecerá luego de finalizado el tratamiento.

CONSERVACIÓN
Entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIÓN
-CITARABINA KEMEX 100 mg - 500 mg - 1 g - 2 g : Envase conteniendo 1 Frasco ampolla

INCOMPATIBLE CON SOLUCIONES DE FLUOROURACILO Y METOTRÉXATO.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD <p>CERTIFICADO Nº 49.179</p>
Importado y Distribuido en Bolivia por: Schmidts Pharma S.R.L <p>Reg. Farm Dra. Gabriela Ayala M. R.S II-50878/2013 R.S II-50877/2013 R.S II-51030/2013</p>
Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A. <p>Nazarre 3446 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina. Dirección Técnica: Natalia C. Alonso – Farm</p>