

# CITARABINA MICROSULES

## 100 mg - 500 mg - 1 g - 2 g

### CITARABINA

Polvo Liofilizado para Inyectable  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

#### Composición:

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado para inyectable de **Citarabina Microsules** contiene:

	100 mg	500 mg	1 g	2 g
Citarabina	100 mg	500 mg	1 g	2 g

**Acción terapéutica:** Antineoplásico, antimetabolito.

ATC: L01BC01

#### Indicaciones:

**Citarabina** asociada con otras drogas antineoplásicas está indicada para inducir la remisión de leucemia aguda no linfocítica en adultos y niños.

Tratamiento de leucemia linfocítica aguda y de la crisis blástica de leucemia mielocítica crónica.

Profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea (administración intratecal).

#### Acción farmacológica:

La **Citarabina** es un agente antineoplásico sintético. El mecanismo de acción exacto no es totalmente conocido. Se conoce que la droga actúa como un antimetabolito interfiriendo en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) en la fase S. El mecanismo de acción sería probablemente la inhibición de la conversión de citidina a deoxicitidina. Su acción citotóxica también incluye la incorporación de **Citarabina** al ADN y el ARN produciendo alteraciones cromosómicas.

La **Citarabina** actúa preferentemente sobre tejidos con alto grado de proliferación celular.

**Citarabina** también tiene actividad inmunosupresora.

Otras propiedades importantes de **Citarabina** incluye un efecto sinérgico con otras drogas tales como agentes alquilantes, tiopurinas y antibióticos antracíclinas y una efectividad clínica que depende del esquema de administración.

#### Farmacocinética:

Biodisponibilidad: Luego de administración subcutánea el pico de concentración plasmática se obtiene entre 20 y

60 minutos y es menor que luego de la administración intravenosa.

**Distribución:** **Citarabina** se distribuye bien en el Sistema Nervioso Central. A dosis alta en infusión de 3 g/m<sup>2</sup> la concentración es 10 veces mayor que a dosis habitual pero es sólo el 1% de los niveles obtenidos por administración intratecal. Altas concentraciones se alcanzan en las lágrimas y pueden producir conjuntivitis en algunos pacientes.

**Metabolismo:** **Citarabina** es metabolizada primariamente en el hígado por la citidindeaminasa a uracilarabinosa.

Su principal metabolito el 1-beta-D-furanouracilarabinosa (ARA-U) es inactivo y representa el 80% de una dosis intravenosa única.

La vida media plasmática es de 1 a 3 horas y en tanto que la vida media de eliminación del LCR es de 2 horas.

**Excreción:** dentro de las 24 horas casi el 80% de la dosis administrada se elimina por orina; el 90% es excretado como ARA-U.

#### Posología-Modo de administración:

**Citarabina** no es activa por vía oral.

**Citarabina** puede ser administrada por: vía intravenosa, (por inyección o infusión), vía subcutánea o vía intratecal.

*Para administración intratecal:* **Citarabina** debe ser reconstituida con solución salina normal, libre de preservativos y de alcohol y debe ser usada inmediatamente.

Para uso parenteral: reconstituida con agua estéril por inyección y con alcohol bencilico (0,945%) es estable por 48 horas a temperatura entre 20-25°C. Cuando se diluye con agua para inyectable, dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio 0,9%, el 94% a 96% de la droga permanece estable por 192 horas a temperatura ambiente. Sin embargo una buena práctica recomienda el uso inmediatamente de preparada la solución.

#### 1) Leucemia linfocítica aguda:

Un esquema de tratamiento consiste en 3 ciclos de 5 días de **Citarabina** en infusión continua a razón de 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o bien en tratamiento combinado con metotrexato 3 ciclos alternativos de **Citarabina** a dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> IV cada 12 horas durante 6 días.

## 2) Leucemia aguda no linfocítica:

La dosis usual es de 100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión IV continua durante 7 días, en combinación con otros agentes antineoplásicos. Alternativamente se pueden dar 100 mg/m<sup>2</sup> por vía IV cada 12 horas por 7 días.

Para **inducción de remisión** puede usarse en combinación con Daunorubicina o Mitoxantrona a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de **Citarabina** por 7 días y ciclos subsecuentes de 5 días Daunorubicina 45 mg/m<sup>2</sup> (pacientes mayores de 60 años) los días 1,2, y 3 del primer ciclo y los días 1 y 2 de los ciclos posteriores. Mitoxantrona a razón de 12 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 1 a 3 de los ciclos de **Citarabina**.

## 3) Leucemia mielocítica aguda:

**Tratamiento:** dosis altas de 3 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión de 3 horas cada 12 horas durante 2 días y luego combinada con mitoxantrona los días 3, 4 y 5.

La **dosis para inducción** es de 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o 3 mg/kg de peso corporal por día en infusión continua de 24 horas o en inyección IV rápida de la dosis dividida cada 12 horas durante 5 días, repitiendo el mismo tratamiento cada 2 semanas.

La **dosis de mantenimiento** es de 1 mg/kg de peso/día por vía subcutánea, una o dos veces por semana.

## 4) Leucemia meningea:

Se utiliza la vía intratecal a razón de 5 a 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. La frecuencia de administración varía desde 1 vez por día durante 4 días a 1 vez por día cada 4 días. La dosis más frecuentemente usada es de 30 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 4 días hasta que el líquido cefalorraquídeo se normalice. La dosis depende de la severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y de la respuesta a terapias previas.

La **Citarabina** por vía intratecal puede causar toxicidad sistémica por lo cual está indicado un cuidadoso monitoreo del sistema hemopoyético.

**Modo de preparación:** los frascos-ampolla de 100 mg, 500 mg, 1 g y 2 g se deben reconstituir con 5 ml, 10 ml, 10 ml y 20 ml respectivamente con una solución de agua estéril para inyección con alcohol benílico al 0,945%. Esta solución con alcohol no puede ser usada para administración intratecal. En este caso se debe reconstituir en solución salina normal libre de conservadores.

**Infusión:** se recomienda una concentración máxima de 60 mg/ml en 500 ml de fluido (dextrosa 5%, cloruro de sodio 0,9%) y administrar durante 15 minutos. Si la dosis es mayor a 1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal la infusión se debe realizar en 2 horas o más.

**Dosis en insuficiencia renal:** en estos casos aumenta el riesgo de neurotoxicidad de **Citarabina**. Esto se puede reducir disminuyendo la dosis (de 3 g a 2 g/m<sup>2</sup>), utilizando una dosis diaria en lugar de fraccionar en 2 dosis o regulando la dosis por el clearance de creatinina.

Clearance de creatinina	Dosis de Citarabina
< de 1,5 mg/dl	2-3 g/m <sup>2</sup>
1,5 a 1,9 mg/dl	1 g/m <sup>2</sup>
> 0 = a 2 mg/dl	0,1 g/m <sup>2</sup> /día

**Dosis en insuficiencia hepática:** se recomienda una disminución de la dosis debido al metabolismo hepático de **Citarabina**.

Las dosis en niños se calcularán de igual modo que para adultos.

## Consideraciones de seguridad para el manejo de drogas oncológicas:

El personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad, y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual es desconocido. Los paneles de avisos de la USP recomiendan el manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se sugieren incluyen:

- Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de los medicamentos parenterales y el uso de guantes y máscaras quirúrgicas disponibles.
- Uso de una técnica apropiada para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo y operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).
- Disposición cuidadosa y apropiada de agujas, jeringas, recipientes, ampollas y medicamentos en desuso.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a **Citarabina**.

Embarazo-Lactancia

## Advertencias:

Sólo los médicos oncólogos deberán usar **Citarabina** para terapia de inducción. Los pacientes deberán ser tratados en un centro apropiado que posea laboratorio y medios de soporte para atender la aparición de toxicidad. El principal efecto tóxico es la mielosupresión con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Signos menores de toxicidad incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Disfunción hepática.

El médico debe decidir la relación riesgo-beneficio en cuanto a la toxicidad frente al beneficio para el paciente.

Además el médico deberá conocer en su totalidad las características y uso de **Citarabina**.

Los pacientes bajo tratamiento con **Citarabina** deberán realizar un monitoreo diario del recuento de plaquetas y

leucocitos debido al efecto mielosupresor de **Citarabina** que puede derivar en infecciones por disminución de la defensa inmunológica o en hemorragias causadas por trombocitopenia.

Se ha reportado un caso de anafilaxia con insuficiencia cardiorrespiratoria aguda inmediata a la administración intravenosa de **Citarabina**.

Toxicidad severa y a veces fatal del SNC, pulmonar o gastrointestinal ha sido reportada luego de la inyección intravenosa de **Citarabina**.

#### **Precauciones:**

Se debe considerar la suspensión del tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/mm<sup>3</sup> o cuando los granulocitos estén por debajo de 1000/mm<sup>3</sup>.

El recuento de células sanguíneas puede disminuir hasta 12 ó 24 días luego de finalizado el tratamiento.

La administración de inyección intravenosa a altas dosis puede desencadenar episodios de vómitos y náuseas por varias horas. Este problema disminuye cuando la droga se utiliza por infusión.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal la toxicidad sobre el SNC aumenta; en estos casos se debe usar la droga con precaución y eventualmente disminuir la dosis.

Se deben realizar monitoreos periódicos hematológicos y de las funciones hepática y renal.

Como otras drogas citotóxicas **Citarabina** induce hiperruricemia, secundaria a la lisis de células neoplásicas. Se deben controlar los niveles de ácido úrico en sangre para adoptar las medidas necesarias si se presenta este problema.

Se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes que recibieron **Citarabina** por infusión continua con tratamiento previo con L-asparaginasa.

#### **Interacciones medicamentosas:**

**Digoxina:** se observa una disminución de la concentración plasmática estable y de la eliminación renal de glicósido.

**Digitoxina:** no se modifica su concentración plasmática en el uso conjunto por lo cual puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes que necesiten utilizar digitálicos.

**Gentamicina:** cuando se utiliza con **Citarabina** disminuye su acción terapéutica frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Se deberá reevaluar la terapia antibacteriana en estos casos.

**Fluorocitosina:** existe una inhibición de su acción al ser administrada con **Citarabina**.

**Vacunas a virus vivos:** no deben ser administradas a pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores como **Citarabina**. Al menos tres meses de intervalo deben transcurrir para la vacunación luego de quimioterapia. Existe el riesgo de infección por los virus vivos de la

vacuna que puede resultar fatal para el paciente.

**Incompatibilidad:** **Citarabina** es incompatible de soluciones con 5-fluorouracilo y Metotrexato.

#### **Alteraciones de pruebas de laboratorio:**

No se describen. Eventualmente puede presentarse un aumento de TGP, TGO , bilirrubina y fosfatasa alcalina que indicaría toxicidad hepática.

#### **Carcinogénesis. Mutagénesis. Trastornos de la fertilidad:**

Daños cromosómicos importantes incluyendo disrupción cromosómica y transformación maligna de células se han descrito en animales.

#### **Embarazo. Efectos teratogénicos:**

**Citarabina** es teratogénica en especies animales. En humanos los efectos de la quimioterapia son impredecibles. Se han reportado casos de neonatos con malformaciones varias y de niños nacidos normales. Su uso se contraindica en el embarazo principalmente en el 1er trimestre.

**Lactancia:** si bien se desconoce si la droga se excreta por leche materna debido a los probables efectos adversos sobre el niño, su uso durante la lactancia no se aconseja.

**Pediatría:** no existen limitaciones específicas para este grupo etario.

#### **Reacciones adversas:**

##### **Hematológicas:**

Debido a que **Citarabina** es un agente supresor de la médula ósea, se pueden esperar reacciones adversas relacionadas a este tejido como anemia, leucopenia, trombocitopenia y disminución de los reticulocitos, luego de su administración. La severidad depende de la dosis y el esquema de tratamiento. Se pueden ver cambios en la morfología de la médula ósea y en el frotis de sangre periférica.

Luego de un ciclo de tratamiento de 5 días por infusión o inyección a dosis entre 50 a 600 mg/m<sup>2</sup> la depresión de células blancas sigue un curso bifásico.

Sin considerar el recuento inicial, la dosis o el esquema hay, una caída de leucocitos a las 24 horas con un pico a los 7-9 días. Se sigue por un aumento del recuento al día 12. Una segunda caída, más intensa, del recuento de leucocitos se produce entre los días 15 y 24. En los siguientes 10 días se produce una rápida recuperación.

La depresión plaquetaria se manifiesta a los 5 días con un pico entre los días 12 y 15.

Luego hay una rápida recuperación de los valores en los siguientes 10 días.

**Cardiovasculares:** Dosis altas de **Citarabina** en combinación con otros quimioterápicos pueden provocar cardiomiopatías, vasculitis y pericarditis (<del 0,1%) probablemente por un mecanismo inmunológico.

**Sistema Nervioso Central:** ocasionalmente meningitis aséptica, aracnoiditis, parálisis de nervios craneales. Otros síntomas de efectos adversos incluyen ataxia, disfasia, nistagmus, obnubilación, neuropatías, cefaleas. A altas dosis se observó disfunción cerebelosa, somnolencia y coma.

**Neurotoxicidad:** a dosis alta de **Citarabina** se observó toxicidad cerebelosa severa con ataxia, disartria, movimientos involuntarios, convulsiones, encefalopatía y coma.

**Endócrinos:** ocasionalmente hipocalcemia, hipocalemia, hiperuricemia, fiebre.

**Gastrointestinales:** frecuentemente anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, ileo, dolor abdominal, ulceraciones bucales y anales, hemorragias gastrointestinales.

Ocasionalmente hematemesis, melena, parotiditis, colitis pseudomembranosa.

**Genitourinarias:** ocasionalmente retención urinaria, cistitis, insuficiencia renal.

**Hepáticos:** rara vez ictericia, hiperbilirrubinemia, y disfunción hepática.

**Oculares:** se ha descrito conjuntivitis, toxicidad corneal y ocular, pérdida de visión.

**Respiratorias:** ocasionalmente toxicidad pulmonar. Un síndrome insuficiencia respiratoria con edema pulmonar se corresponde a un cuadro de toxicidad pulmonar grave y se presenta en el 16% de los pacientes. Derrame pleural ha ocurrido en un 10% de estos casos

**Dermatológicos:** frecuentemente rash. Ocasionalmente (1 a 10%) alopecia, dolor y eritema de palmas de manos y plantas de los pies con progresión a eritema huloso y descamación. Urticaria, ulceraciones, prurito.

**Toxicidad dermatológica:** en pacientes que presentaron toxicidad, ésta comprometió el SNC, ojos y piel entre 37,7% y 45,3% de los pacientes. Si bien a nivel del SNC los daños pueden ser irreversibles, en ojos y piel los síntomas de toxicidad son reversibles.

**Musculoesqueléticas:** dosis altas pueden provocar rhabdomiólisis.

**Generales:** reacciones alérgicas con anafilaxia y edema. Sepsis.

#### **Sobredosis:**

No hay antidotos para sobredosis de **Citarabina**. Se producen signos irreversibles de toxicidad en el SNC a dosis altas administradas en corto tiempo.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247/6666*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777”*

*“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”*

#### **Presentación:**

**Citarabina Microsules 100 mg, 500 mg, 1 g y 2g:** envases con 1 frasco-ampolla.

*Conservar preferentemente entre 15° y 30°C, protegido de la luz.*

*Una vez reconstituido la solución puede ser conservada durante 24-48 horas a temperatura inferior a 25°C.*

*“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 51.909

**Director Técnico:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**Elaboración:** Palpa 2870, CABA y/o Nazarre 3446/54, CABA.

**Fecha última revisión:** 29/12/2004

## **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629  
[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)