



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **1867**

BUENOS AIRES, **02 MAR 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014266-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CITARABINA KEMEX / CITARABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CITARABINA 100 mg - 500 mg - 1 g - 2 g, aprobada por Certificado Nº 49.179.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

1 8 6 7

Que a fojas 295 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CITARABINA KEMEX / CITARABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CITARABINA 100 mg - 500 mg - 1 g - 2 g, aprobada por Certificado Nº 49.179 y Disposición Nº 5961/00, propiedad de la firma LABORATORIO KEMEX S.A., cuyos textos constan de fojas 233 a 236, 253 a 256 y 273 a 276, para los rótulos, de fojas 217 a 232, 237 a 252 y 257 a 272, para los prospectos y de fojas 277 a 294, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5961/00 los rótulos autorizados por las fojas 233 a 236, los prospectos autorizados por las fojas 217 a 232 y la información para el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1867**

paciente autorizada por las fojas 277 a 282, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.179 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014266-14-7

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

1867

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1867**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.179 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO KEMEX S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CITARABINA KEMEX / CITARABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CITARABINA 100 mg - 500 mg - 1 g - 2 g.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5961/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011201-99-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5961/00.	Rótulos de fs. 233 a 236, 253 a 256 y 273 a 276, corresponde desglosar de fs. 233 a 236. Prospectos de fs. 217 a 232, 237 a 252 y 257 a 272, corresponde desglosar de fs. 217 a 232. Información para el paciente de fs. 277 a 294, corresponde desglosar de fs. 277 a 282.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.179 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**0.2..MAR..2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-014266-14-7

DISPOSICIÓN Nº

1867

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



1867

kemex

02 MAR 2015 Laboratorio

PROYECTO DE ROTULO

CITARABINA KEMEX

**CITARABINA 100 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
(1-beta arabino furanosil citosina)**

Subcutánea - I.V - Intratecal

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CITARABINA KEMEX 100 mg – POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 100 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 49.179

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Argentina.

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Revisión: 09/2014

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

1867



Kemex
laboratorio

PROYECTO DE RÓTULO

CITARABINA KEMEX

**CITARABINA 500 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
(1-beta arabino furanosil citosina)**

Subcutánea - I.V - Intratecal

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CITARABINA KEMEX 500 mg – POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 500 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 49.179

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Argentina.

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Revisión: 09/2014

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.A. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

186Z



Kemex
laboratorio

PROYECTO DE RÓTULO

CITARABINA KEMEX

CITARABINA 1 g
Polvo Liofilizado para Inyectable
(1-beta arabino furanosil citosina)

Subcutánea – I.V – Intratecal

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CITARABINA KEMEX 1 g – POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 1 g

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 49.179

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Argentina.

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Revisión: 09/2014

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1071
DIRECTORA TÉCNICA

1867



Kemex
laboratorio

PROYECTO DE RÓTULO

CITARABINA KEMEX

CITARABINA 2 g
Polvo Liofilizado para Inyectable
(1-beta arabino furanosil citosina)

Subcutánea - I.V - Intratecal

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CITARABINA KEMEX 2 g – POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina).....2 g

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 49.179

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Argentina.

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Revisión: 09/2014

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 44071
DIRECTORA TÉCNICA

867



kemex
laboratorio

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Citarabina Kemex
Citarabina 100-500-1000-2000 mg
(1-beta arabinofuranosil citosina)

Polvo Liofilizado para inyectable
Subcutánea - I.V - Intratecal

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CITARABINA KEMEX y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren CITARABINA KEMEX
3. Cómo usar CITARABINA KEMEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CITARABINA KEMEX

1. QUÉ ES CITARABINA KEMEX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Citarabina Kemex se utiliza en niños y en adultos. El principio activo es la citarabina.

La citarabina forma parte de un grupo de medicamentos llamados citotóxicos; Este medicamento se emplea en el tratamiento de las leucemias agudas, crónicas y linfomas. La citarabina interfiere con el crecimiento de las células neoplásicas, que finalmente son destruidas.

La citarabina también se utiliza para inducir, consolidar y mantener la remisión de la leucemia aguda.

La inducción de la remisión es un tratamiento intensivo que tiene el objetivo de forzar una reducción de la leucemia. Cuando funciona, el equilibrio de las células sanguíneas se normaliza y su salud mejora. Este período de relativa salud se denomina remisión.

El tratamiento de mantenimiento es un tratamiento de menor intensidad cuyo objetivo es hacer que la remisión dure el mayor tiempo posible. Se utilizan dosis bastante bajas de citarabina para mantener la leucemia controlada y evitar que se recrudezca.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN CITARABINA KEMEX

No use Citarabina Kemex

- Si es alérgico (hipersensible) a la citarabina, o a cualquiera de los demás componentes de Citarabina Kemex.
- Si ya está tomando medicamentos que han provocado una reducción de los valores del hemograma debido a supresión de la médula ósea (el tejido que tiene la capacidad de generar células sanguíneas).

Tenga especial cuidado con Citarabina Kemex

- Si su médula ósea está afectada, el tratamiento deberá iniciarse bajo una atenta supervisión médica.
- Si tiene problemas hepáticos.
- La citarabina reduce marcadamente la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Ello puede incrementar la predisposición a infecciones o hemorragia. Las cifras de células sanguíneas pueden seguir reduciéndose hasta una semana después de suspender el tratamiento. Su médico realizará análisis de sangre periódicos y examinará su médula ósea si es necesario.
- Pueden producirse efectos adversos graves y a veces potencialmente mortales en el sistema nervioso central, los intestinos o los pulmones.
- Durante el tratamiento con citarabina deberán monitorizarse sus funciones hepática y renal. Si su hígado y/o riñón no funciona adecuadamente antes del tratamiento, la citarabina sólo podrá administrarse con las máximas precauciones.
- Los niveles de ácido úrico (que demuestran que las células neoplásicas han sido destruidas) en su sangre (hiperuricemia) pueden ser altos durante el tratamiento. Su médico le dirá si tiene que tomar algún medicamento para controlarlo.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, así como en los siguientes casos:

- Si recibe medicamentos que contienen 5-fluorocitosina (un medicamento utilizado para tratar infecciones fúngicas).
- Si toma medicamentos que contienen digitoxina o beta-acetildigoxina, que se utilizan para tratar ciertas afecciones cardíacas.
- Si toma gentamicina (un antibiótico para tratar las infecciones bacterianas).
- Si recibe medicamentos que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, que se utilizan en programas de tratamiento del cáncer.

Embarazo y lactancia

No deberá quedarse embarazada mientras usted o su pareja se estén tratando con citarabina. Si es una persona sexualmente activa se le recomienda utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar embarazos durante el tratamiento, con independencia de su sexo. La citarabina puede provocar anomalías congénitas, por lo que es importante que si cree que está embarazada se lo comunique a su médico. Tanto hombres como mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

Deberá suspenderse la lactancia antes de iniciar el tratamiento con citarabina, ya que este medicamento podría ser perjudicial para los lactantes.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento del cáncer en general puede afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o usar máquinas. En caso de que esté afectado no deberá conducir ni usar máquinas.

3. COMO USAR CITARABINA KEMEX

Forma y vías de administración

La citarabina se le administrará mediante perfusión en una vena (a través de "goteo") o mediante inyección en el hospital, bajo la supervisión de especialistas. Su médico decidirá la dosis a administrar y el número de días de tratamiento que recibirá en función de su estado.

Pauta posológica

Su médico determinará la dosis de citarabina basándose en su estado, y según su peso o superficie corporal y de si está en tratamiento de inducción o de mantenimiento. Su superficie corporal se calculará en función de su peso y su altura.

Durante el tratamiento requerirá exploraciones frecuentes, que incluirán análisis de sangre. Su médico le dirá con qué frecuencia es necesario hacerlo, y se encargará de realizar análisis regulares de:

- Sangre, para comprobar si presenta cifras de células sanguíneas bajas que requieran tratamiento.
- Hígado (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la citarabina no afectanegativamente a su función.
- Riñones (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la citarabina no afectanegativamente a su función.
- Niveles de ácido úrico en sangre: la citarabina podría incrementar los niveles de ácido úrico en la sangre. Si sus niveles de ácido úrico son demasiado altos podría administrársele otro medicamento.

Si usa más Citarabina Kemex de lo que debiera

Las dosis altas pueden agravar los efectos adversos, como por ejemplo las úlceras bucales, o podrían reducir la cifra de leucocitos y plaquetas (que contribuyen a la coagulación sanguínea) en la sangre. En tal caso, quizá necesite antibióticos o transfusiones de sangre. Las úlceras bucales pueden tratarse para reducir las molestias durante el proceso de curación.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Citarabina Kemex puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos de la citarabina dependen de la dosis. El tracto digestivo suele ser el órgano más afectado, así como la sangre.

Las frecuencias de efectos adversos se definen empleando las siguientes convenciones:

<p>Muy frecuentes: afectan a las de 1 usuario de cada 10. Frecuentes: afectan entre 1 y 10 usuarios de cada 100. Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000 Raros: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 10.000 Muy raros: Afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000 Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles</p>
--

Las reacciones adversas marcadas con asterisco (*) son debidas únicamente a altas dosis de citarabina.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 usuario de cada 10)

- cambio en la morfología de las células de la médula ósea y del frotis de sangre periférica
- depresión de la médula ósea
- neurotoxicidad, cefalea, alteraciones cerebrales y cerebelosas*, somnolencia*
- agua en los pulmones* (edema pulmonar), insuficiencia respiratoria grave* (distrés respiratorio agudo)
- dificultad en la deglución (disfagia), dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, úlcera o inflamación bucal/anal
- erupción, alopecia
- infecciones, septicemia (inmunosupresión), neumonía
- fiebre, síndrome de la citarabina, inflamación en la zona de la inyección (tromboflebitis)
- disfunción hepática

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100)

- cantidad insuficiente de eritrocitos (anemia), leucocitos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia), alteraciones de las células sanguíneas (megaloblastosis)
- pérdida de apetito
- ulceración de la piel, descamación, efectos reversibles en la piel, tales como enrojecimiento (eritema), ampollas, sarpullido, urticaria
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- efectos reversibles en el hígado, como elevación de las enzimas
- efectos reversibles en los ojos, como dolor ocular con hemorragia (conjuntivitis hemorrágica) con deterioro visual, sensibilidad a la luz (fotofobia), escozor ocular u ojos llorosos e inflamación de la córnea (queratitis)

LABORATORIO KEMEX S.R.L.
 NATALIA ALONSO
 N.º 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

- inflamación intestinal grave* (colitis necrosante)
- afectación cerebral o cerebelosa con reducción de la conciencia*
- dificultades de habla* (disartria)
- movimientos oculares anómalos* (nistagmo)
- niveles de ácido úrico en sangre anormalmente altos (hiperuricemia)

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000)

- dolor de garganta
- reacciones alérgicas graves (anafilaxia), que pueden provocar disnea o mareos
- inflamación y úlceras en el esófago
- quistes intestinales
- úlcera cutánea
- prurito
- infección en la zona de la inyección
- manchas marrones/negras en la piel (lentigo)
- piel y globos oculares amarillentos (ictericia)
- disnea
- dolor muscular y articular
- inflamación de la membrana que rodea el corazón (pericarditis)
- disfunción renal
- incapacidad de miccionar (retención urinaria)
- dolor en el pecho
- sensación de quemazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies

Muy raros (afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000)

- inflamación de las glándulas sudoríparas (hidradenitisescrinaneutrofílica)
- pulso irregular (arritmias)

Frecuencia no conocida

- recuento disminuido de reticulocitos
- enfermedad del músculo cardíaco* (miocardiopatía), agrandamiento anormal del corazón* (cardiomegalia)
- inflamación de los nervios (neuritis), mareo, coma*, afecciones del sistema nervioso* (neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensitiva), convulsiones
- inflamación y cicatrización del tejido pulmonar* (neumonitis intersticial difusa)
- úlcera gastrointestinal grave*, peritonitis*, necrosis intestinal*
- edema alérgico
- absceso hepático*, daño hepático*, aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia)*
- cambio de personalidad*
- destrucción anómala de los músculos (rabdomiólisis)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

1 8 6 7



Kemex
laboratorio

5. CONSERVACIÓN DE CITARABINA KEMEX

Mantener a Temperatura ambiente (<30°C). Protegido de la luz en su envase original.

Las soluciones reconstituidas son estables a temperatura ambiente durante 48 horas.

Las soluciones diluidas son estables durante 7 días a temperatura ambiente o en heladera.

Mantenga CITARABINA KEMEX fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar CITARABINA KEMEX después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES

Citarabina Kemex 100 - 500 mg y 1 - 2 g.
Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 30°C)
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

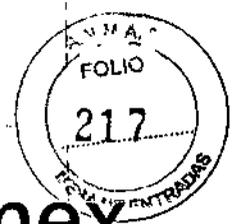
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 49.179 – Disposición autorizante N° 5961
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.S. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

1867



Kemex
Laboratorio

PROYECTO DE PROSPECTO

CITARABINA KEMEX

**CITARABINA (1-beta arabino furanosil citosina)
100, 500,1000 y 2000 mg Polvo Liofilizado para Inyectable
Subcutánea - I.V - Intratecal**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CITARABINA KEMEX 100 mg – Polvo Liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 100 mg

CITARABINA KEMEX 500 mg – Polvo Liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 500 mg

CITARABINA KEMEX 1 g – Polvo Liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 1 g

CITARABINA KEMEX 2 g – Polvo Liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

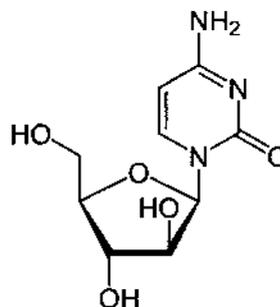
Citarabina (1-Beta- arabinofuranosil citosina)..... 2 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BC01

Formula estructural y molecular: C₉H₁₃N₃O₅



LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA AVONSO
M.N. 14871
DIRECTORA TÉCNICA

INDICACIONES

Citarabina Kemex está indicada para la inducción y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloide aguda en adultos y en niños. También ha demostrado ser útil en el tratamiento de otras leucemias agudas y en la leucemia mieloide crónica (fase blástica).

Administrada por vía intratecal sola o en combinación con otros fármacos, Citarabina Kemex está indicada para la profilaxis y el tratamiento de la leucemia meníngea.

Citarabina Kemex se puede usar sola o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos. Con la terapia combinada se obtienen generalmente mejores resultados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacodinámica

En el interior de la célula la desoxicitidina kinasa convierte la citarabina en citarabina trifosfato, que es el metabolito activo (ara-CTP). Aunque el mecanismo de acción no se conoce por completo, parece que el fármaco inhibe la DNA polimerasa. El ara-CTP compite con el sustrato fisiológico de esta enzima, el 5'-trifosfato de desoxicitidina, e inhibe la síntesis de DNA (fase S). El ara-CTP también actúa disminuyendo la velocidad de elongación de la cadena de DNA y puede inhibir también la transcriptasa inversa. La citarabina ha demostrado cierta actividad antiviral en cultivos celulares pero aún no ha sido confirmada mediante estudios clínicos controlados.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea 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

La 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. La 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. La mayor parte de una dosis intratecal de citarabina difunde a la circulación sistémica pero se metaboliza de forma rápida y generalmente se

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14011
DIRECTORA TÉCNICA

obtienen concentraciones plasmáticas bajas del medicamento inalterado. La citarabina parece atravesar la placenta. Se desconoce si la citarabina o su metabolito ara-U pasan a la leche materna.

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 la 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.

Tras la administración intratecal, las concentraciones de citarabina en LCR disminuyen con una semivida aproximada de 2 horas.

Tanto la citarabina como su metabolito ara-U se excretan por la orina. Tras la administración intravenosa rápida, subcutánea, intratecal o tras la perfusión de citarabina, aproximadamente el 70-80% de la dosis se elimina por la orina en 24 horas. Aproximadamente el 90% del medicamento excretado por la orina se encuentra en forma de ara-U y el 10% como medicamento inalterado.

POSOLÓGIA / DOSIFICACION

Forma de administración

La administración de Citarabina Kemex, como el resto de los citostáticos, deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

Citarabina Kemex puede administrarse por vía intravenosa como inyección rápida (en bolo) o en perfusión, por vía subcutánea y por vía intratecal. Citarabina Kemex no es activa por vía oral. 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 o bien por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico. Una práctica habitual es realizar la reconstitución con suero salino al 0,9% libre de conservantes y usar inmediatamente.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 10720
DIRECTORA
Página 9 de 20

Posología

Para obtener óptimos resultados terapéuticos y mínimos efectos adversos, la dosis de Citarabina habrá de 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:

Leucemia mieloide aguda: La dosis habitual en monoterapia para inducción de la remisión de la leucemia mieloide aguda son 200 mg/m^2 /24 horas en perfusión continua durante 5 días y repitiendo el ciclo cada 2 semanas aproximadamente.

En quimioterapia combinada con otros agentes, la dosis habitual para inducción de la remisión en leucemia mieloide aguda es de $100\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ /24 horas en bolo o en perfusión durante 5-10 días. La terapia de mantenimiento se inicia después de la inducción o una vez alcanzada la remisión. La posología varía de un paciente a otro. Se administra, generalmente en monoterapia, en una dosis única de 1 o 1,5 mg/kg/día por vía subcutánea a intervalos de 1-4 semanas o una dosis de $70\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ diariamente en bolo o en perfusión durante 2-5 días, a intervalos de un mes.

En pacientes con leucemia aguda secundaria o refractaria se han utilizado dosis de Citarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterápicos, de $2\text{-}3 \text{ g/m}^2$ 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.

Leucemia mieloide crónica: 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.

Leucemia meníngea: Citarabina Kemex se ha utilizado por vía intratecal para el tratamiento de la leucemia aguda en un rango de dosis de $5\text{-}75 \text{ mg/m}^2$. Se puede administrar una vez al día durante 4 días o una vez cada 4 días. La dosis usada más frecuentemente es de 30 mg/m^2 cada 4 días hasta la normalización del líquido cefalorraquídeo, seguido de un ciclo de tratamiento adicional. El esquema de dosificación se suele determinar en función del tipo

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

y la gravedad de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, así como de la respuesta del paciente a terapias previas.

Citarabina Kemex se ha utilizado por vía intratecal en terapia combinada con hidrocortisona y metotrexato como profilaxis de leucemia meníngea en niños recientemente diagnosticados de leucemia linfóide aguda, así como también en el tratamiento de la leucemia meníngea.

Población pediátrica

Las dosis en niños son similares a las dosis en adultos. No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: La Citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el hígado es el principal lugar de la inactivación de la Citarabina y de su metabolito, el uracil arabinósido, que se excretan en la orina. El metabolito no es farmacológicamente activo aunque su acumulación en el sistema nervioso central puede dar lugar a una toxicidad cerebelosa aguda. Sobre esta base, se recomienda que el límite para la sustancia relacionada, el uracil arabinósido, no sea superior a 0,2 mg/ml para garantizar una mayor seguridad del paciente.

No existe suficiente información procedente de estudios clínicos que permitan hacer recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Se ha informado que la edad avanzada es un factor de riesgo de toxicidad neurológica incluyendo toxicidad del cerebelo. La Citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (pacientes >60 años).

Reconstitución del polvo liofilizado antes de la administración

Citarabina Kemex 100 mg:

Reconstituir el frasco ampolla con 5 ml de agua para inyección

Citarabina Kemex 500 mg:

Reconstituir el frasco ampolla con 10 ml de agua para inyección

La solución de 500 mg/10 ml, 1000 mg/10 ml y 2000 mg/ml deben diluirse antes de ser administrados

Administración intravenosa

Las soluciones recomendadas para preparar la dilución son:

- Dextrosa al 5%
- Cloruro de sodio al 0,9%.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA
Página 5 de 20

1867

FOLIO
222

kemex
laboratorio

Administración intratecal

No usar disolventes que contengan alcohol bencílico o conservantes. Usar inmediatamente.

Administración a altas dosis

No usar disolventes que contengan alcohol bencílico.

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 sólo 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 incinerarla 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Citarabina o a alguno de los excipientes.

No debe considerarse el tratamiento con Citarabina en pacientes con mielosupresión inducida por el fármaco preexistente, a menos que el médico

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

Página 6 de 20

1867

**kemex**
laboratorio

estime que este tratamiento ofrece la alternativa más prometedora al paciente.

ADVERTENCIAS

Debe realizarse una estrecha monitorización en los pacientes en tratamiento con Citarabina. El tratamiento con citarabina se debe realizar exclusivamente en régimen hospitalario.

La citarabina es un potente depresor de la médula ósea. El tratamiento deberá iniciarse con precaución en pacientes con depresión medular preexistente inducida farmacológicamente. Como consecuencia de su efecto sobre la médula ósea, pueden aparecer leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los pacientes que reciban este fármaco deberán someterse a una estrecha vigilancia médica y durante la terapia de inducción deberán realizarse diariamente recuentos leucocitarios y de plaquetas. Deberán realizarse exámenes de médula ósea, según protocolo de tratamiento después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica. Se dispondrá de las medidas necesarias para tratar las posibles complicaciones derivadas de la depresión medular como, por ejemplo, infecciones derivadas de la granulocitopenia y hemorragias secundarias a trombocitopenia.

Se han producido reacciones anafilácticas con el tratamiento con citarabina con un caso de anafilaxia que causó paro cardiorrespiratorio 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. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible, disfunción cerebral y cerebelosa, normalmente reversible, somnolencia, convulsiones, úlceras gastrointestinales graves, incluyendo neumatosis quística intestinal, que provoca peritonitis, sepsis, absceso hepático y edema pulmonar.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

PRECAUCIONES

En caso de depresión medular con recuento de leucocitos polimorfonucleares por debajo de $1.000/\text{mm}^3$ o el plaquetario por debajo de $50.000/\text{mm}^3$, se suspenderá o modificará el tratamiento. Aunque se suspenda el tratamiento, la disminución de elementos formes en sangre periférica puede continuar, alcanzando los niveles más bajos entre los 12 y los 24 días. Si está indicado, se restablecerá la terapia cuando aparezcan signos claros de recuperación medular, tras sucesivos estudios de la médula ósea. Puede producirse una pérdida de control de la enfermedad en pacientes en los que no se administre el fármaco de nuevo hasta que se restablezcan los valores normales de elementos formes en sangre periférica.

Durante el tratamiento con Citarabina pueden aparecer náuseas y vómitos de horas de duración, cuando se administran dosis altas por vía intravenosa de forma rápida. Este problema tiende a ser menos grave cuando el fármaco es perfundido.

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 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 de dosis altas de Citarabina se ha observado toxicidad pulmonar grave, y en ocasiones mortal, síndrome de distress 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.

Se deben realizar controles analíticos periódicos de la función hepática, renal y medular en pacientes que estén recibiendo Citarabina.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves, desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebro

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
MIN. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

vasculares, 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 agentes citotóxicos, Citarabina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínicos 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 anti infecciosos como Gentamicina, y fluorocitosina.

Efectos inmunosupresores/aumento de la sensibilidad a infecciones. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo Citarabina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con Citarabina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

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 distress 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 distress 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.

Incompatibilidades

La citarabina es físicamente incompatible con heparina, insulina, 5-fluorouracilo, penicilinas tales como oxacilina o penicilina-G y hemisuccinato de metilprednisolona. Debe asegurarse la compatibilidad antes de ser mezclada con cualquier otra sustancia.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.M. 4671
DIRECTORA TÉCNICA
Página 9 de 20

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glucósidos cardíacos: En pacientes tratados con beta-acetil digoxina y regímenes quimioterápicos que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, con o sin Citarabina Kemex o procarbazona, se observó un descenso reversible en las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la digoxina y un descenso en la excreción renal del glucósido. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en equilibrio de digitoxina no parecen verse alteradas. Por ello, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina en los pacientes que reciben similar combinación quimioterápica con Citarabina Kemex. En tales pacientes, la utilización de digitoxina puede ser una alternativa.

Agentes anti infecciosos: En un estudio in vitro de interacción entre Gentamicina y citarabina se demostró que la citarabina podría antagonizar la actividad de la Gentamicina frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Este estudio sugiere que, en pacientes que estén en tratamiento con citarabina y sean tratados con Gentamicina por una infección por *Klebsiella pneumoniae*, la falta de una pronta respuesta terapéutica podría indicar la necesidad de reevaluar el tratamiento antibiótico.

En un paciente tratado con citarabina y fluorocitosina se observó una posible inhibición de eficacia de este último, que puede ser debida a una potencial inhibición competitiva de su captación. 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 cerebro vasculares.

Fertilidad, embarazo y lactancia***Fertilidad***

La citarabina puede ser genotóxico. Los hombres que están siendo tratados con citarabina deberían usar métodos contraceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses después una vez finalizado.

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.

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con citarabina.

No hay estudios sobre el uso de citarabina en mujeres embarazadas. La citarabina ha demostrado ser teratogénico en algunas especies animales. 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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No ha habido notificaciones que explícitamente relacionaran los efectos del tratamiento con citarabina sobre la capacidad para conducir o 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.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

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/m² a 600 mg/m², 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 saprofiticas. Estas infecciones pueden ser leves o, en algunos casos, graves y mortales.

Trastornos musculo esqueléticos 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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

después de su administración. Pueden emplearse corticoesteroide 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

Infecciones e infestaciones:	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección ³
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Muy frecuentes	Insuficiencia de medula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblásticas, leucopenia, recuento de reticulocitos disminuido
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis ^b
Trastornos cardiacos:	
Frecuencia no conocida	Pericarditis
Trastornos vasculares:	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor oro faríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, ulcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, nauseas, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, ulcera esofágica, esofagitis

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 4071
 DIRECTORA TÉCNICA

Trastornos Hepatobiliares:	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodismestesia palmo plantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculo esqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de Administration:	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección ⁰
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal
^a Puede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal. ^b Puede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas. ^c 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):

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia no conocida	Cambio de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia
Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes	Trastorno de la cornea
Trastornos cardiacos:	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía ^b

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 114271
 DIRECTORA TÉCNICA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Muy frecuentes	Síndrome de distress respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, neumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos Hepatobiliares:	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	Exfoliación de la piel

Otras reacciones adversas

En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m^2), 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 distress 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 auto limitadas. 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto para tratar la sobredosis de citarabina. Se habrá de interrumpir el tratamiento si hay algún indicio de sobredosificación. Tratar la mielosupresión resultante con transfusiones de glóbulos rojos o plaquetarias y, si fuera necesario, con antibióticos.

Doce dosis de $4,5 \text{ g/m}^2$ por perfusión intravenosa durante una hora cada 12 horas, induce toxicidad irreversible y mortal en el sistema nervioso central.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Datos pre clínicos 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. La citarabina produce daño cromosómico extenso, incluyendo rotura de las cromátidas y se han descrito también transformaciones malignas en células de roedores en cultivo. La citarabina es embriotóxico 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.

PRESENTACIONES

Citarabina Kemex 100 mg, 500 mg, 1 g, y 2 g
Envase conteniendo 1 frasco ampolla

Conservación

Mantener a Temperatura ambiente (<30°C) Protegido de la luz, en su envase original

Las soluciones reconstituidas son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez diluido en concentraciones de 0.5 mg/ml es estable 7 días a temperatura ambiente o heladera

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

1867



kemex
laboratorio

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 49.179

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Argentina.

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Revisión: 09/2014

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA