



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN Nº

2466

BUENOS AIRES,

13 MAR 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008483-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto CITARABINA KABI / CITARABINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CITARABINA 100 mg - CITARABINA 500 mg - CITARABINA 1 g - CITARABINA 2 g, autorizados por el Certificado Nº 41.648.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



"2017 – Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N°

2 4 6 6

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de rótulos primarios CITARABINA 100 mg fojas 146, 148 y 150, desglosándose foja 146; CITARABINA 500 mg fojas 152, 154 y 156, desglosándose foja 152; CITARABINA 1 g, fojas 158, 160 y 162, desglosándose foja 158; CITARABINA 2 g fojas 164, 166 y 168, desglosándose foja 164; rótulo secundario CITARABINA 100 mg fojas 145, 147 y 149, desglosándose foja 145; CITARABINA 500 mg fojas 151, 153 y 155, desglosándose foja 151; CITARABINA 1 g fojas 157, 159 y 161, desglosándose foja 157; CITARABINA 2 g fojas 163, 165 y 167, desglosándose foja 163; prospectos fojas 11 a 23, fojas 24 a 36 y fojas 37 a 49, desglosándose fojas 11 a 23 e Información para pacientes fojas 113 a 120, fojas 121 a 128 y fojas 129 a 136, desglosándose fojas 113 a 120; para la Especialidad Medicinal denominada CITARABINA KABI / CITARABINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE,



"2017 - Año de las Energías Renovables"

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

DISPOSICIÓN N° 2466

CITARABINA 100 mg - CITARABINA 500 mg - CITARABINA 1 g -
CITARABINA 2 g, propiedad de la firma FRESENIUS KABI S.A., anulando
los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado
Nº 41.648 cuando el mismo se presente acompañado de la copia
auténtica de la presente disposición.

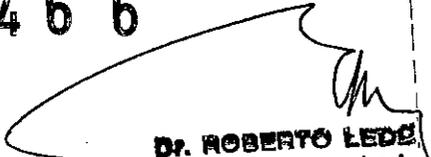
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia auténtica de la presente
disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el
paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los
fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-008483-16-3

DISPOSICIÓN N°

2466

mei


DR. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



2466

PROYECTO
INFORMACION PARA EL PACIENTE

**CITARABINA KABI 100 mg, 500 mg, 1 g, 2 g,
polvo liofilizado para inyectable
Citarabina**

13 MAR 2017

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo este prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha prescrito solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede ser perjudicial.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1- ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Qué es Citarabina Kabi y para qué se utiliza

Citarabina Kabi contiene una sustancia llamada Citarabina, que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como antineoplásicos que interfieren con el crecimiento de las células neoplásicas (células malignas), con la finalidad de eliminarlas y evitar su diseminación.

Este medicamento se utiliza principalmente en el tratamiento de las leucemias (cáncer de la sangre o enfermedad maligna de la médula ósea) en adultos y niños:

- **Leucemia mieloblástica aguda:** La Citarabina Kabi está indicada para las fases de inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento de la remisión de la leucemia mieloblástica aguda en adultos y en niños.
- **Leucemia linfoblástica aguda:** La Citarabina Kabi se utiliza durante las fases de consolidación, intensificación y re-inducción de la leucemia linfoblástica aguda tanto en niños como en adultos.
- **Leucemia mieloblástica crónica (fase blástica).**
- **Compromiso meníngeo (o del sistema nervioso) por leucemia aguda:** La Citarabina Kabi administrada por vía intratecal sola o en combinación con otros fármacos, está indicada para la profilaxis y el tratamiento del compromiso meníngeo por leucemia aguda, tanto en el compromiso por leucemia linfoblástica aguda como por leucemia mieloblástica aguda.

La inducción de la remisión consiste en un tratamiento intensivo, que tiene como objetivo la eliminación de la enfermedad evidente, tanto en el examen físico, como en la médula ósea. Cuando hay una buena respuesta al tratamiento, los valores de las células de la sangre se normalizan (luego de un período con valores muy bajos) y su salud mejora. Este periodo donde no se observa enfermedad evidente, se denomina remisión.

Las fases de consolidación e intensificación tienen como finalidad eliminar las células leucémicas remanentes, que no son evidentes ni al examinar al paciente ni en la observación al microscopio de la médula ósea y son fundamentales durante el tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento es un tratamiento de menor intensidad. Se utilizan dosis más bajas de Citarabina, y tiene como objetivo mantener la leucemia controlada y evitar que la enfermedad re-aparezca.

La Citarabina se puede usar sola o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSAÑA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

La Citarabina Kabi le será prescrita y administrada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de este tipo de fármacos.

Si tiene alguna duda de por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

- **Qué necesita saber antes de empezar a recibir Citarabina Kabi**

No se le administrará Citarabina Kabi si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a la Citarabina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección 6 «contenido del envase e información adicional»).
- Si no se encuentra en condiciones clínicas de recibir este medicamento, por ejemplo, si está cursando un cuadro de infección severa, no controlada.
- Si se encuentra con una disminución severa de la actividad de la médula ósea debida a la administración de Citarabina y otro agente quimioterápico que lleve a presentar valores de los recuentos de los elementos de la sangre bajos.

Advertencias y Precauciones

La Citarabina sólo debe ser administrada bajo la estrecha supervisión de un médico especializado en el uso de estos fármacos. Los pacientes deben ser ingresados en general al hospital para las fases iniciales del tratamiento.

Antes de recibir Citarabina Kabi su médico deberá controlar:

- Si usted tiene disminución de la actividad médula ósea (mielosupresión, su médula ósea no puede producir de manera habitual las células de la sangre). La principal toxicidad de Citarabina es la mielosupresión caracterizada por disminución del número de glóbulos blancos lo que aumenta las probabilidades de presentar infecciones, reducción de las plaquetas (trombocitopenia) lo que aumenta el riesgo de hematomas y hemorragias, así como reducción en el número de glóbulos rojos lo que puede causar palidez de la piel y debilidad o dificultad para respirar (anemia). Su médico le realizará durante el tratamiento recuentos frecuentes de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas y examen de la medula ósea si es necesario.
- Si usted tiene o ha tenido algún problema hepático o renal (los efectos adversos de la Citarabina pueden ser más evidentes en estos casos). 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 precaución.
- Si usted tiene o ha tenido gota, ya que la Citarabina puede producir elevación del ácido úrico.
- Si se le administra Citarabina por vía intravenosa en combinación con Metotrexato por vía intratecal, ya que puede experimentar efectos adversos graves en su sistema nervioso (desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares) sobre todo en pacientes jóvenes y adolescentes. De todos modos es frecuente administrar estos medicamentos en un mismo ciclo de tratamiento, es decir que la combinación de estos agentes quimioterápicos no está contraindicada.
- Si usted tiene que ser vacunado mientras está en tratamiento con este medicamento. No se deben administrar vacunas en pacientes tratados con Citarabina. Deberá evitarse también el contacto con personas recientemente vacunadas contra la polio.

Durante el tratamiento con Citarabina en dosis altas administradas por vía intravenosa de forma rápida pueden observarse náuseas y vómitos de horas de

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

duración. Este problema tiende a ser menos grave cuando el fármaco se administra por infusión intravenosa. Su médico le indicara el tratamiento adecuado.

En algunos pacientes, se ha producido tromboflebitis (obstrucción e inflamación del vaso sanguíneo) en el sitio de inyección intravenosa. Raramente se ha observado dolor o inflamación. En la mayoría de los casos el fármaco es bien tolerado.

Si usted tiene alguna duda acerca de esta información consulte a su médico.

Uso de Citarabina Kabi con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar durante el tratamiento con Citarabina Kabi cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos que usted adquiera sin receta y plantas medicinales.

Es posible que algunos medicamentos puedan modificar la actividad de la Citarabina y además que la Citarabina pueda modificar la actividad de otros medicamentos.

En particular informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando alguno de estos medicamentos:

- **Fluorocitosina**, utilizado para tratar infecciones fúngicas.
- **β -Acetildigoxina**, utilizada para tratar ciertas afecciones cardíacas.
- **Gentamicina**, antibiótico utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- **Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona**, utilizados en programas de tratamiento de cáncer.
- Si se le administra Citarabina por vía intravenosa en combinación con Metotrexato por vía intratecal (ver sección 1 «advertencias y precauciones»).

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios antes de recibir Citarabina Kabi.

Embarazo

No se aconseja quedar embarazada mientras usted o su pareja estén en tratamiento con Citarabina. La Citarabina puede provocar anomalías congénitas, por lo que es importante que si cree que está embarazada le comuníquese a su médico. Su médico le indicara el uso adecuado del medicamento y el riesgo/beneficio para el feto.

Los pacientes de ambos sexos deberán adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con Citarabina Kabi y durante al menos los 6 meses posteriores a la finalización del mismo.

Debido al potencial riesgo de infertilidad luego del tratamiento con Citarabina, se recomienda que los hombres que deseen concebir en el futuro soliciten asesoramiento sobre la criopreservación de su espermatozoides antes del tratamiento.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si la Citarabina tiene algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. No obstante, no debe conducir si experimenta algún efecto adverso (por ej.: náuseas o vómitos), que modifique la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas.

2- USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

MARIA PAULA CECILI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2466



- **Cómo se administra Citarabina Kabi**

El Citarabina Kabi le será administrado a usted, por personal de la salud con experiencia en el manejo de este tipo de medicación y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de estos medicamentos.

La Citarabina Kabi puede administrarse por vía intravenosa como inyección rápida (en bolo) o por infusión, por vía subcutánea y por vía intratecal.

Posología

Adultos, adolescentes, niños

Su médico establecerá la dosis y duración del tratamiento así como la vía de administración más adecuada para usted, ya sea como tratamiento de inducción, consolidación, intensificación o como tratamiento de mantenimiento, de acuerdo a su edad, su peso o superficie corporal, su estado general de salud, la tolerancia y respuesta al tratamiento y si la Citarabina va a ser administrada sola o en combinación con otro agente quimioterápico.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita.

Lactantes

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Incompatibilidades

La Citarabina no debe mezclarse (es físicamente incompatible) con Heparina, Insulina, Fluorouracilo, penicilinas tales como Oxacilina o Penicilina-G y Hemisuccinato de Metilprednisolona.

Controles periódicos

Durante el tratamiento usted necesitara realizarse los siguientes controles periódicos. Su médico le indicara con qué frecuencia es necesario hacerlos:

- Análisis de sangre, para comprobar si el recuento de células sanguíneas es bajo y requiere tratamiento.
- Análisis de la función hepática (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la Citarabina no afecta su función.
- Análisis de la función renal (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la Citarabina no afecta su función.
- Análisis de los 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 altos, podría ser necesario administrarle otro medicamento.

- **Si recibe dosis altas**

Las dosis altas pueden empeorar los posibles efectos adversos como llagas en la boca o pueden disminuir el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. Si esto sucede, usted puede necesitar antibióticos o las transfusiones de sangre (ver sección 1 «advertencias y precauciones»). Las úlceras bucales pueden tratarse para reducir las molestias durante el proceso de curación. Su médico le proporcionará el tratamiento sintomático adecuado para estas reacciones adversas.

- **Olvido de dosis**

Si se olvida de su tratamiento programado, comuníquese con su médico tan pronto como sea posible para programar su próximo tratamiento, para evitar que el tratamiento pierda su eficiencia.

- **Si interrumpe el tratamiento con Citarabina Kabi:**

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Citarabina Kabi. No suspenda el tratamiento sin hablar antes con su médico.

MARIA PAULA DENZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

Si se le administrara más Citarabina Kabi de la dosis que le corresponde recibir:

Este medicamento le será administrado en el hospital, por lo que es poco probable que se le administre una sobredosis; sin embargo podrían aparecer algunos de los efectos adversos graves conocidos del medicamento, como por ejemplo las úlceras bucales, o disminución del número de leucocitos y plaquetas en la sangre. En tal caso, puede ser necesaria la administración de antibióticos o transfusiones de sangre (ver sección 1 «advertencias y precauciones»). Las úlceras bucales pueden tratarse para reducir las molestias durante el proceso de curación. Su médico le proporcionará el tratamiento sintomático adecuado para estas reacciones adversas. Si cree que accidentalmente puede haber recibido una dosis más alta de Citarabina Kabi, o en caso de ingestión accidental póngase en contacto con su médico inmediatamente o concurra al hospital más cercano. Hágalo incluso cuando no observe molestias o signos de intoxicación. Lleve el envase de Citarabina Kabi si acude al médico o al hospital.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

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

3- MODO DE CONSERVACION

Dónde y cómo guardar el medicamento

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Citarabina Kabi, polvo liofilizado para inyectable, debe ser conservado entre 15°C y 30°C, en su envase original y protegido de la luz.
Las soluciones reconstituidas con agua para inyectable son estables física y químicamente en condiciones de uso durante 48 horas a temperatura ambiente.
Las soluciones para infusión intravenosa que contengan por encima de 0,5 mg/ml de Citarabina son estables física y químicamente en condiciones de uso durante 7 días a temperatura ambiente.
Las soluciones para uso intratecal deben ser usadas inmediatamente después de su preparación.
Dado que Citarabina Kabi no contiene preservativos, con el fin de minimizar la potencial contaminación microbiana, la reconstitución y posterior dilución del producto deberá realizarse, preferentemente, inmediatamente antes de su administración y bajo condiciones asépticas. Cualquier resto de solución de Citarabina Kabi no utilizada debe descartarse.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo eliminar los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Si tiene cualquier otra duda sobre la conservación de los medicamentos consulte con su farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

MARIA PAULA DEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

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

Los efectos adversos de la Citarabina dependen de la dosis.

La mielosupresión es la reacción adversa más severa y la principal toxicidad limitante de la dosis de Citarabina. En consecuencia, la anemia, leucopenia y trombocitopenia son las principales reacciones adversas junto con megaloblastosis y disminución de los reticulocitos (ver sección 1 «advertencias y precauciones»).

Informe a su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de los siguientes efectos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Depresión de la médula ósea (mielosupresión) caracterizada por disminución importante del número de glóbulos blancos lo que aumenta las probabilidades de presentar infecciones asociadas al desarrollo de neutropenia, reducción de las plaquetas (trombocitopenia) lo que aumenta el riesgo de hematomas y hemorragias, así como reducción en el número de glóbulos rojos lo que puede causar palidez de la piel y debilidad o dificultad para respirar (anemia) (ver sección 1 «advertencias y precauciones»).
- Infecciones, infección generalizada (septicemia) que puede ser leve o grave y llegar en ocasiones a poner en riesgo su vida o cuadros de infecciones respiratorias, como neumonía.
- Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, inflamación o úlceras en la boca o en el ano, dolor en el abdomen.
- Alteración de la función hepática.
- Alopecia (caída del cabello), erupción.
- Fiebre.
- *Síndrome de Citarabina* (se caracteriza por fiebre, dolor muscular, dolor de huesos y articulaciones, a veces dolor en el pecho, conjuntivitis, erupción y malestar, que suele aparecer a las 6-12 horas después de la administración de Citarabina y se trata con corticoides).
- Cambios en el aspecto de las células de la médula ósea y de la sangre.
- Alteración de la función normal del cerebro y del cerebelo*, sensación de sueño*.
- Trastornos oculares: alteraciones de la córnea del ojo*.
- Acumulación de líquido en los pulmones*. Insuficiencia respiratoria aguda (Síndrome de *distress* respiratorio agudo)*.

* *Debidos únicamente a dosis altas de Citarabina.*

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Úlceras en la piel.
- Descamación de la piel*.
- Inflamación de una porción del intestino con muerte de las células intestinales (colitis necrosante)*.

* *Debidos únicamente a dosis altas de Citarabina.*

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Dolor e inflamación en el sitio de inyección.
- Reacción alérgica grave: usted puede experimentar una erupción cutánea con picazón repentina (urticaria), edema de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad al tragar o respirar).
- Anorexia (pérdida del apetito).
- Toxicidad en el sistema nervioso, inflamación de los nervios (neuritis), dolor de cabeza (cefalea), mareos, coma*, convulsión*, alteraciones en la función motora y sensitiva del sistema nervioso periférico*.
- Conjuntivitis (infección en una zona del ojo que puede cursar con erupción).

- 2466
- Inflamación del tejido que recubre el corazón (pericarditis).
 - Obstrucción e inflamación del vaso sanguíneo donde se practica la inyección (tromboflebitis).
 - Dolor de garganta, dificultad para respirar (disnea), inflamación de una parte del tejido del pulmón*.
 - Úlcera en el esófago, inflamación en el esófago, inflamación del páncreas (pancreatitis), úlcera gastrointestinal*, presencia de quistes en la pared del intestino*, peritonitis*, muerte de las células del intestino*.
 - Color amarillento de la piel (ictericia), insuficiencia hepática *, aumento de los niveles de bilirrubina*.
 - Urticaria, manchas en la piel, prurito. Erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies.
 - Alteración de la función renal, retención de la orina.
 - Dolor de pecho.
 - Enfermedad en el corazón (cardiomiopatía)*, aumento del tamaño del corazón (cardiomegalia)*.
 - Aparición localizada de pus en el hígado (absceso hepático)*.
 - Cambio de personalidad*.

* Debidos únicamente a dosis altas de Citarabina.

Efectos adversos luego de la administración intratecal

- Náuseas, vómitos y fiebre leves y que se autolimitan.
- Trastorno inflamatorio raro que ocasiona daño al material que cubre los nervios (leucoencefalopatía necrosante), con o sin convulsiones.
- Parálisis de las piernas y parte inferior del cuerpo (paraplejía).
- Ceguera.

Reporte de los efectos adversos

Si experimenta alguno de estos efectos adversos o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico de inmediato.

Al informar los efectos adversos puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"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"

5- RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

6- CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Composición de Citarabina Kabi 100 mg polvo liofilizado para inyectable:

El principio activo es Citarabina y cada frasco ampolla contiene 100 mg de Citarabina.

Composición de Citarabina Kabi 500 mg polvo liofilizado para inyectable:

El principio activo es Citarabina y cada frasco ampolla contiene 500 mg de Citarabina.

Composición de Citarabina Kabi 1 g polvo liofilizado para inyectable:

El principio activo es Citarabina y cada frasco ampolla contiene 1 g de Citarabina.

Composición de Citarabina Kabi 2 g polvo liofilizado para inyectable:

El principio activo es Citarabina y cada frasco ampolla contiene 2 g de Citarabina.

2466



Presentación

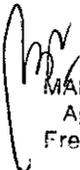
CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 100 mg x 1 frasco ampolla.
CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 500 mg x 1 frasco ampolla.
CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 1 g x 1 frasco ampolla.
CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 2 g x 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal Autorizada por Ministerio de Salud. Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.

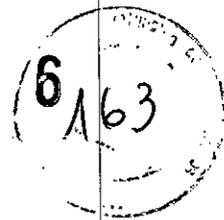
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Fecha de última revisión:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

246



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

CITARABINA KABI
2 g
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Citarabina 2 g.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

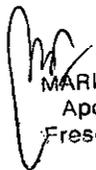
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2466



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

CITARABINA KABI
1 g
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Citarabina 1 g.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Lote:

Vto:

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

2 4 6



CITARABINA KABI
500 mg
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Citarabina 500 mg.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2466



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**CITARABINA KABI
100 mg
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Citarabina 100 mg.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e intratecal.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

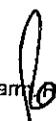
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


FARM. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

246

6/64

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CITARABINA KABI
2 g
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Vías de administración: IV, SC e intratecal.

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

E.M.A.M.S. Certificado N° 41.648

Fresenius Kabi S.A.

Lote:

Vto:

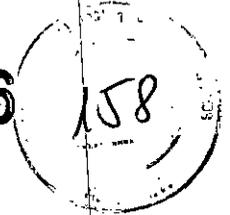


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.



Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

2466



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CITARABINA KABI
1 g
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Vías de administración: IV, SC e intratecal.

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

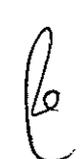
E.M.A.M.S. Certificado Nº 41.648

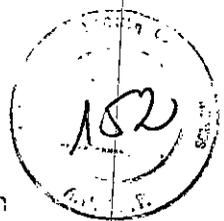
Fresenius Kabi S.A.

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



2466

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CITARABINA KABI
500 mg
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Vías de administración: IV, SC e intratecal.

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

E.M.A.M.S. Certificado Nº 41.648

Fresenius Kabi S.A.

Lote:

Vto:

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.

246



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CITARABINA KABI
100 mg
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Vías de administración: IV, SC e intratecal.

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

E.M.A.M.S. Certificado Nº 41.648

Fresenius Kabi S.A.

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Fam. ROSANA GIANGRIEGO
N.º. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



2466

PROYECTO DE PROSPECTO

CITARABINA KABI
CITARABINA
Polvo liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

ADVERTENCIAS

La Citarabina debe ser administrada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos, en particular en el uso de antimetabolitos.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, se recomienda que los pacientes sean hospitalizados durante la terapia con altas dosis de Citarabina.

El control y manejo adecuado de la terapia y las complicaciones que puedan presentarse solo será posible cuando se disponga de un diagnóstico adecuado y de instalaciones apropiadas para la administración del tratamiento.

El principal efecto tóxico es la mielosupresión con anemia, leucopenia y trombocitopenia. Otros efectos tóxicos incluyen náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras orales, insuficiencia hepática (ver Advertencias y Reacciones Adversas).

El médico deberá evaluar el potencial riesgo/beneficio para el paciente antes de iniciar una terapia con Citarabina.

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **CITARABINA KABI 100 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Citarabina 100 mg.

Cada frasco ampolla de **CITARABINA KABI 500 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Citarabina 500 mg.

Cada frasco ampolla de **CITARABINA KABI 1 g** polvo liofilizado para inyectable contiene: Citarabina 1 g.

Cada frasco ampolla de **CITARABINA KABI 2 g** polvo liofilizado para inyectable contiene: Citarabina 2 g.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Antimetabolito. Análogo de pirimidina.
Código ATC: L01BC01

INDICACIONES

La Citarabina está indicada para la inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento de la remisión de la **leucemia mieloblástica aguda** en adultos y en niños. También ha demostrado ser útil en el tratamiento de otras leucemias agudas, como durante las fases de consolidación, intensificación y re-inducción de la **leucemia linfoblástica aguda** y en la fase de crisis blástica de la **leucemia mieloblástica crónica**.

La Citarabina administrada por vía intratecal sola o en combinación con otros fármacos, está indicada para la profilaxis y el tratamiento del compromiso meníngeo por leucemia aguda, tanto en el compromiso por leucemia linfoblástica aguda como por leucemia mieloblástica aguda.

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


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Citarabina, un análogo del nucleósido pirimidina, corresponde químicamente a 4-Amino-1- β -D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona.

En el interior de la célula la desoxicitidina quinasa 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.

Resistencia Celular y Sensibilidad

La Citarabina es metabolizada por la desoxicitidina quinasa y otras quinasa de nucleótidos al nucleótido trifosfato, un inhibidor eficaz de la ADN polimerasa; se inactiva por una pirimidina nucleósido desaminasa que lo convierte al derivado de uracilo no tóxico: ara-U (uracil arabinósido). Al parecer, el equilibrio de los niveles de quinasa y desaminasa puede ser un factor importante en la determinación de la sensibilidad o resistencia de la célula a la Citarabina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La Citarabina es rápidamente metabolizada en el tracto gastrointestinal y no es eficaz cuando se administra por vía oral; menos del 20 % de la dosis de Citarabina administrada por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Luego de la administración subcutánea o intramuscular de Citarabina marcada, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 20-60 minutos, siendo considerablemente inferiores a las que se obtienen luego de la administración intravenosa. Después de la administración por infusión intravenosa se obtienen concentraciones plasmáticas relativamente constantes del fármaco en 8-24 horas.

Distribución

La Citarabina se distribuye rápida y ampliamente en tejidos y fluidos, incluyendo hígado, plasma y granulocitos periféricos. Después de la administración intravenosa rápida de Citarabina, aproximadamente el 13% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas.

La Citarabina atraviesa la barrera hematoencefálica de forma limitada. Las concentraciones de Citarabina en líquido cefalorraquídeo (LCR) luego de la administración por infusión intravenosa o subcutánea fueron superiores a las alcanzadas luego de la inyección intravenosa rápida y representan aproximadamente el 40-60% de las concentraciones plasmáticas.

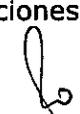
La mayor parte de una dosis intratecal de Citarabina difunde a la circulación sistémica pero se metaboliza de forma rápida y generalmente se obtienen concentraciones plasmáticas bajas del medicamento inalterado.

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 fármaco en plasma se encuentra 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.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



Intracelularmente, la Citarabina se transforma en su metabolito activo, Citarabina trifosfato, en una reacción catalizada por la enzima desoxicitidina quinasa y otras nucleótido cinasas. La Citarabina trifosfato es inactivada por una pirimidina nucleósido desaminasa, dando lugar al derivado uracilo (ver Acción Farmacológica).

Eliminación

Después de la administración intravenosa rápida, las concentraciones plasmáticas de Citarabina disminuyen de forma bifásica con una vida media 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.

Después de la administración intratecal, las concentraciones de Citarabina en LCR disminuyen con una vida media de aproximadamente 2 horas.

Tanto la Citarabina como su metabolito ara-U se excretan por la orina. Luego de la administración intravenosa rápida, intramuscular, subcutánea, intratecal o luego de la infusión intravenosa de Citarabina, aproximadamente el 70-80% de la dosis se elimina por la orina en 24 horas. Aproximadamente el 90% del fármaco excretado por la orina se encuentra en forma de ara-U y el 10% como fármaco inalterado.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

La administración de Citarabina, como el resto de los citostáticos, debe ser realizada por personal con experiencia en la utilización de este tipo de medicamentos.

La Citarabina puede administrarse por vía intravenosa como inyección rápida (en bolo) o por infusión, por vía subcutánea y por vía intratecal. La Citarabina no es activa por vía oral.

La dosis altas son mejor toleradas cuando se administran en bolo que por infusión intravenosa lenta. Este fenómeno está relacionado con la rápida inactivación de la droga y breve exposición de las células normales y neoplásicas susceptibles a niveles significativos después de la inyección rápida. Las células normales y neoplásicas parecen responder de manera paralela a ambos modos de administración aunque no se ha podido demostrar una ventaja clínica clara entre ambos modos de administración.

Cuando se administra Citarabina por vía intravenosa a dosis altas o bien por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico (ver Instrucciones de uso - ver Advertencias).

Posología

Adultos

Las dosis a administrar de Citarabina se adaptan convenientemente a cada tratamiento, dependiendo por un lado del estado general, tratamiento previo y tolerancia del paciente y la respuesta clínica y hematológica, y por otro lado del protocolo de tratamiento elegido y además debe considerarse si la Citarabina va a ser administrada sola o en combinación con otro agente quimioterápico.

Es recomendable consultar protocolos específicos de tratamiento. Como pauta orientativa se recomienda:

Leucemia mieloblástica aguda:

La dosis habitual administrada como monoterapia para inducción de la remisión de la leucemia mieloblástica aguda es habitualmente de 200 mg/m²/24 horas por infusión intravenosa continua durante 5 días y repitiendo el ciclo cada 2 semanas aproximadamente.

Cuando se administra combinada con otros agentes quimioterápicos, la dosis habitual para inducción de la remisión en la leucemia mieloblástica aguda es de 100-200 mg/m²/24 horas en bolo o por infusión intravenosa durante 5-10 días.

MP
MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Fam. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.



Durante la terapia de mantenimiento de la leucemia mieloblástica aguda la Citarabina también es uno de los agentes quimioterápicos utilizados. La posología varía de un paciente a otro. Se administra, generalmente como 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 70-200 mg/m² diariamente en bolo o por infusión intravenosa 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 antineoplásicos, de 2-3 g/m² por infusión intravenosa de 1-3 horas, cada 12 horas durante 6 días.

Leucemia linfoblástica aguda:

La Citarabina se administra en combinación con otros agentes antineoplásicos como parte de complejos tratamientos durante la fase de inducción y consolidación de la remisión de la leucemia linfoblástica aguda. Se recomienda consultar protocolos de tratamiento de centros o grupos reconocidos para definir la dosis y vía de administración de la Citarabina como monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Leucemia mieloblástica crónica:

Se recomienda consultar protocolos de tratamiento de centros o grupos reconocidos para definir la dosis y vía de administración de la Citarabina como monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Compromiso meníngeo en leucemia aguda:

La Citarabina se ha utilizado por vía intratecal para el tratamiento de la leucemia aguda en un rango de dosis de 5-75 mg/m². La administración de Citarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterápicos, se realiza en general en forma semanal, cuando se diagnostica compromiso del sistema nervioso central por la leucemia. La dosis usada más frecuentemente es de 30 mg/m² 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 y la gravedad de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, así como de la respuesta del paciente a terapias previas.

La Citarabina se ha utilizado por vía intratecal en terapia combinada con Hidrocortisona y Metotrexato como profilaxis del compromiso meníngeo en niños recientemente diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda, así como también en el tratamiento del compromiso meníngeo por leucemia aguda.

Población pediátrica

Las dosis en niños son similares a las dosis en adultos, pero la adecuación de la dosis se realiza de acuerdo a la edad de los pacientes. No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

La Citarabina debe ser utilizada 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 un cuadro de 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

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

246



Se ha informado que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad neurológica incluyendo toxicidad del cerebelo. La Citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes mayores de 65 años de edad.

Instrucciones de uso

Administración intravenosa o subcutánea:

-Reconstitución del polvo liofilizado

Citarabina Kabi polvo liofilizado para inyectable se reconstituye mediante el agregado de 5 ml de agua para inyectable al frasco ampolla de 100 mg, obteniéndose una solución que contiene 20 mg/ml de Citarabina; o mediante el agregado de 10 ml, 20 ml y 40 ml de agua para inyectable al frasco ampolla de 500 mg, 1 g y 2 g respectivamente, obteniéndose una solución que contiene 50 mg/ml de Citarabina.

-Preparación para la administración intravenosa:

Las soluciones reconstituidas de Citarabina Kabi deben ser diluidas en las siguientes soluciones y administradas mediante infusión intravenosa durante un período de 1-3 horas:

- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.
- Solución inyectable de dextrosa 5%.
- Solución inyectable de dextrosa 5% / solución inyectable de cloruro de sodio al 0,2%.

Administración intratecal

No usar disolventes que contengan alcohol bencílico o conservantes (ver Advertencias)

Para uso intratecal Citarabina Kabi polvo liofilizado para inyectable se reconstituye mediante el agregado de 5, 10, 20, 40 ml de LCR autólogo sin conservantes o solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% a los frasco ampollas de 100 mg, 500 mg, 1 g y 2 g respectivamente. Utilizar inmediatamente.

Administración a altas dosis

No usar disolventes que contengan alcohol bencílico (ver Advertencias).

Estabilidad

-Las soluciones reconstituidas con agua para inyectable son estables física y químicamente en condiciones de uso durante 48 horas a temperatura ambiente.

-Las soluciones para infusión intravenosa que contengan por encima de 0,5 mg/ml de Citarabina son estables física y químicamente en condiciones de uso durante 7 días a temperatura ambiente.

-Las soluciones para uso intratecal deben ser usadas inmediatamente después de su preparación.

Los medicamentos que se administran por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o coloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas, no deben ser administrados.

Desde el punto de vista microbiológico el producto debe usarse inmediatamente, de lo contrario las condiciones y tiempo de almacenamiento es responsabilidad del usuario.

Manipulación

Se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para su administración.

Los agentes citostáticos deberán ser preparados para su administración exclusivamente por personal entrenado en el uso seguro de la preparación, en


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA-GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



áreas especialmente designadas para tal fin. El personal deberá llevar siempre ropa, guantes y anteojos adecuados cuando se manipule Citarabina.

La Citarabina no debe ser manipulada por mujeres embarazadas.

En caso de contacto con la piel o los ojos, el área afectada se debe lavar con abundante agua o solución salina. Se puede usar una crema adecuada para tratar el escozor transitorio de la piel. Se debe consultar con un médico si los ojos son afectados o si se inhala o ingiere la preparación.

Si el medicamento se derrama debe limpiarse la superficie con material absorbente y todo el material contaminado desechar en contenedor para residuos citotóxicos.

Incompatibilidades

La Citarabina es físicamente incompatible con Heparina, Insulina, Fluorouracilo, penicilinas tales como Oxacilina o Penicilina-G y Hemisuccinato de Metilprednisolona.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los indicados en instrucciones de uso (ver más arriba). Debe asegurarse la compatibilidad antes de ser mezclado con cualquier otra sustancia.

CONTRAINDICACIONES

La Citarabina está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a la Citarabina.

No debe considerarse el tratamiento con Citarabina en pacientes con mielosupresión inducida por el fármaco preexistente, a menos que el médico estime que este tratamiento ofrece la alternativa más conveniente para el paciente.

ADVERTENCIAS

La Citarabina sólo debe ser administrada bajo la estrecha supervisión de un médico especializado en el uso de antimetabolitos y que disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

Todos los pacientes deben ser ingresados en general al hospital para las fases iniciales del tratamiento.

La Citarabina es un potente depresor de la médula ósea; la severidad de la mielosupresión depende de la dosis y del protocolo de dosificación. El tratamiento deberá iniciarse con precaución en pacientes con depresión medular preexistente inducida farmacológicamente.

La principal toxicidad de Citarabina limitante de dosis observada en todas las especies estudiadas es la mielosupresión con leucopenia, trombocitopenia, anemia, megaloblastosis y reticulocitopenia. Los pacientes que reciban este fármaco deberán someterse a una estrecha vigilancia médica y durante la terapia de inducción deberán realizarse recuentos de leucocitos frecuentes y de plaquetas. Deberán realizarse exámenes de médula ósea frecuentes 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 la trombocitopenia.

En caso de mielosupresión con recuento de leucocitos polimorfonucleares por debajo de $1.000/\text{mm}^3$ o recuento de plaquetas 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, podrá restablecerse 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


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

hasta que se restablezcan los valores normales de elementos formes en sangre periférica.

Se han reportado reacciones anafilácticas con el tratamiento con Citarabina con un caso reportado de anafilaxia que causó paro cardiorrespiratorio agudo y que requirió reanimación. Esto se produjo inmediatamente después de la administración intravenosa de Citarabina.

Se ha descrito toxicidad grave y en ocasiones mortal relacionada a toxicidad en el SNC y los aparatos digestivo y respiratorio luego de la administración de algunas pautas posológicas experimentales de Citarabina (distintas de las observadas con pautas terapéuticas convencionales de Citarabina). Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible; disfunción cerebral y cerebelosa, normalmente reversible; somnolencia; convulsiones; úlceras gastrointestinales graves, incluyendo pneumatosis quística intestinal, que provoca peritonitis; septicemia y absceso hepático, y edema pulmonar.

Durante el tratamiento con Citarabina pueden observarse 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 se administra por infusión intravenosa.

Se ha reportado dolor abdominal a la palpación (peritonitis) y colitis con guayacol positivo en heces, 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 observado neuropatías sensoriales y motoras periféricas tras la consolidación con dosis altas de Citarabina, Daunorubicina y Asparaginasa en pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda. Debe monitorizarse la posible aparición de neuropatías en pacientes tratados con dosis altas de Citarabina, ya que posiblemente sea necesario cambiar la pauta posológica para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

Luego de la administración de dosis altas de Citarabina se ha descrito toxicidad pulmonar grave, y en ocasiones mortal, síndrome de *distress* respiratorio en adultos y edema pulmonar.

Se han descrito casos fatales de cardiomiopatía luego del tratamiento experimental con dosis altas de Citarabina en combinación con Ciclofosfamida cuando se usa en la fase de acondicionamiento para el trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Esto podría depender de la pauta posológica.

En algunos pacientes, se ha producido tromboflebitis en el sitio de inyección intravenosa o subcutánea. Raramente se ha observado dolor o inflamación. En la mayoría de los casos el fármaco es bien tolerado.

Una importante fracción de la dosis de Citarabina se metaboliza a nivel hepático. En pacientes con insuficiencia hepática o renal, se utilizará con precaución, considerando una posible disminución de la dosis, pues en estos pacientes es mayor la probabilidad de que se desarrollen efectos tóxicos en el sistema nervioso central si se administran dosis elevadas.

Se deberán realizar controles 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 cerebrovasculares, la

mayoría de ellos en personas jóvenes y adolescentes a los que se les había administrado Citarabina por vía intravenosa en combinación con Metotrexato por vía intratecal.

Síndrome de lisis tumoral

Al igual que otros fármacos citotóxicos, la Citarabina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deben evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con Allopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Si se administra Citarabina a dosis altas o por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico (ver Posología/Dosificación-Modo de administración). La administración intravenosa del conservante alcohol bencílico se ha asociado con un efecto 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*"). 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 mayor riesgo de desarrollar toxicidad.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glucósidos cardíacos: En pacientes tratados con β -Acetildigoxina y regímenes quimioterápicos que contienen Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona, con o sin Citarabina o Procarbacin, 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. En tales pacientes, la utilización de Digitoxina puede ser una alternativa.

Agentes anti-infecciosos/anti-fúngicos: 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 cerebrovasculares (ver Advertencias).

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas a virus vivos y/o virus inactivados en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos que reciben quimioterapia citotóxica con Citarabina, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna a virus vivo y/o inactivado debe evitarse en los pacientes tratados con



Citarabina. Se debe evitar el contacto con personas que han sido tratadas recientemente con vacunas del virus de la polio.

Pruebas de laboratorio

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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 embriotóxica y teratogénica y produjo toxicidad peri y postnatal en diversas especies. Aunque no se han comunicado estudios formales de fertilidad, se han observado alteraciones en la cabeza de los espermatozoides luego del tratamiento con Citarabina en ratones.

Trastornos de la Fertilidad

La Citarabina puede ser genotóxica. Los hombres que están siendo tratados con Citarabina deben usar métodos contraceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses después una vez finalizado. Se les deberá informar de la posibilidad de preservar semen antes de comenzar el tratamiento con Citarabina debido al potencial riesgo de infertilidad luego del tratamiento.

Embarazo

Embarazo categoría D.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Citarabina.

No hay estudios sobre el uso de Citarabina en mujeres embarazadas. La Citarabina ha demostrado ser teratogénica en algunas especies animales (ver Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad).

Solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto, se valorará la administración del fármaco a mujeres embarazadas o en edad fértil. Debido al efecto citotóxico de la Citarabina, se pueden producir malformaciones en el feto. Este riesgo es menor en mujeres expuestas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. En caso de ser necesaria la administración de este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Dado que se desconoce si la Citarabina se excreta en la leche materna humana y debido a 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 hay notificaciones que explícitamente relacionen los efectos del tratamiento con Citarabina sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, todo paciente que experimente algún efecto que modifique la capacidad de conducir (náuseas o vómitos, efectos sobre el sistema nervioso) no debe conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mielosupresión es la reacción adversa más severa y la principal toxicidad limitante de la dosis de Citarabina. En consecuencia, la 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

2466



pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos en las células en un frotis de medula ósea o de sangre periférica.

Después de la administración de Citarabina durante 5 días por infusión intravenosa lenta o inyección rápida de 50 mg/m² a 600 mg/m², la disminución de los leucocitos 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. La disminución de las plaquetas se produce alrededor del día 5, con una disminución máxima aproximadamente entre los días 12 a 15. Durante los siguientes 10 días se produce un rápido aumento por encima de la línea de base.

Infecciones

El tratamiento con Citarabina, sola o en combinación con otros inmunosupresores, se ha relacionado con la aparición de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o infecciones saprófitas. Estas infecciones pueden ser leves, pero en algunos casos pueden ser graves y mortales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de Citarabina

El síndrome de Citarabina se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6 a 12 horas después de su administración. Los corticoesteroides han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento o la prevención del síndrome. Si el paciente responde al tratamiento con corticoides, se puede continuar el tratamiento con Citarabina.

A continuación se describen las reacciones adversas notificadas, clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones

Muy frecuentes: Septicemia, neumonía, infección que puede ser leve o grave y llegar en ocasiones a ser mortal.

Frecuencia desconocida: Celulitis en la zona de inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Mielosupresión con leucopenia, trombocitopenia, anemia, megaloblastosis y reticulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Reacción anafiláctica, edema alérgico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuencia desconocida: Anorexia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea.

Trastornos oculares:

Frecuencia desconocida: Conjuntivitis.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANGIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.

Trastornos cardiacos:

Frecuencia desconocida: Pericarditis

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: Tromboflebitis.

Trastornos respiratorios y torácicos

Frecuencia desconocida: Disnea, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Frecuencia desconocida: Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: Función hepática anormal.

Frecuencia desconocida: Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Alopecia, erupción.

Frecuentes: Úlcera de la piel.

Frecuencia desconocida: Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Síndrome de Citarabina.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia desconocida: Insuficiencia renal, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Muy frecuentes: Pirexia.

Frecuencia desconocida: Dolor torácico. Dolor e inflamación en la zona subcutánea de inyección.

Reacciones adversas a altas dosis

Infecciones

Frecuencia desconocida: Absceso hepático.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: Cambio de personalidad (se ha notificado en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa).

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia.

Frecuencia desconocida: Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Trastornos de la córnea.

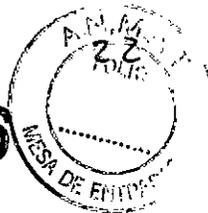
Trastornos cardiacos:

Frecuencia desconocida: Cardiomiopatía, con muerte subsiguiente.

Trastornos respiratorios y torácicos

Muy frecuentes: Síndrome de *distrés* respiratorio agudo. Edema pulmonar.

2466



Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Colitis necrosante.

Frecuencia desconocida: Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia desconocida: Insuficiencia hepática, 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/m²), con y sin otros fármacos quimioterapéuticos (Amsacrina, Daunorubicina, Etopósido), se ha notificado una neumonitis intersticial difusa, sin causa evidente, que puede haber estado relacionada con la Citarabina.

Después de un tratamiento experimental a dosis altas con Citarabina para el tratamiento de leucemia recidivante se ha notificado síndrome de *distrés* respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se han reportado casos con desenlace mortal.

Administración intratecal

Las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado tras la administración intratecal son náuseas, vómitos y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se han notificado casos de paraplejía. También se notificaron casos de leucoencefalopatía necrosante con o sin convulsiones; algunos de estos pacientes también habían sido irradiados a nivel del sistema nervioso central y tratados con Metotrexato e Hidrocortisona. Se han notificado también casos de neurotoxicidad aislada. Se han notificado dos casos de ceguera en pacientes cuyo tratamiento había consistido en quimioterapia sistémica, radiación profiláctica a nivel del sistema nervioso central y Citarabina administrada por vía intratecal.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto para tratar la sobredosis de Citarabina. Se deberá interrumpir el tratamiento si hay algún indicio de sobredosificación. Tratar la mielosupresión resultante con transfusiones sanguíneas totales o plaquetarias y, si fuera necesario, con antibióticos. Doce dosis de 4,5 g/m² por infusión intravenosa durante 1 hora cada 12 horas, induce toxicidad irreversible y mortal en el sistema nervioso central.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

- CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 100 mg x 1 frasco ampolla.
- CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 500 mg x 1 frasco ampolla.
- CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 1 g x 1 frasco ampolla.
- CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, 2 g x 1 frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

CITARABINA KABI, polvo liofilizado para inyectable, debe conservarse entre 15 y 30°C y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.



246

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 41.648
Fresenius Kabi S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Rosana Giangriego - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

d


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.

b

Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
DIRECTORA TECNICA
FRESENIUS KABI S.A.