

Citosina Arabinósido 100 mg y 500 mg en solución

FORMA FARMACÉUTICA: bulbo

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL: arabinósido de citosina.

COMPOSICIÓN: cada bulbo contiene 100 mg y 500 mg de arabinósido de citosina en solución.

CATEGORÍA FARMACOLÓGICA: antineoplásico, agente citotóxico, antimetabolito, análogo de las pirimidinas.

FARMACOCINÉTICA: la biodisponibilidad por VO es escasa (menor que 20 %). La distribución es amplia y rápida por los tejidos. Atraviesa las barreras placentarias y hematoencefálica, alcanza el LCR hasta 40–50 % de la concentración plasmática. Es metabolizado por citidina desaminasa, dando lugar fundamentalmente a arabinósido de uracilo, que es un metabolito inactivo y a trifosfato de aracitidina (activo). La desaminación se produce en el hígado, plasma y tejidos periféricos. Se elimina por la orina (\pm 80 %) en las primeras 24 h. La vida media de eliminación terminal es 1-3 h.

INDICACIONES: leucemia linfocítica y mielocítica aguda y leucemia meníngea. También se emplea en esquemas de segunda o tercera línea de linfomas no *Hodgkin* y leucemia mieloide crónica. Eritroleucemia.

CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad conocida a la citosina. Pacientes con depresión de la médula ósea, enfermedades debilitantes e infecciones virales recientes como varicela o herpes *zoster*.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES: LM: datos no disponibles. E: categoría de riesgo D

PRECAUCIONES: LM: no se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco.

CARCINOGENICIDAD: grupo de riesgo 3. Los efectos depresores de la médula ósea de la citarabina pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones, retardo en la cicatrización y hemorragia gingival. Deben ser cuidadosamente monitoreados los recuentos hemáticos. Si el recuento de leucocitos arroja CAN menor que 1 000 células/mm³ y las plaquetas están por debajo de 50 000 células/mm³, el tratamiento debe ser interrumpido. Los valores pueden continuar bajando aún después de que la administración de citarabina sea suspendida. El tratamiento puede reiniciarse cuando existen signos evidentes de recuperación de

la médula ósea. Cuando se administran de forma rápida altas dosis por vía IV, los pacientes pueden presentar náusea y vómito durante algunas horas después de la inyección; este problema se presenta en forma menos severa cuando se administra por infusión. En pacientes con enfermedad hepática previa se deberán suministrar dosis menores de citosina, ya que en el hígado ocurre el proceso de detoxificación de este medicamento. Cuando tiene lugar una lisis celular rápida, se deben tomar las debidas precauciones para evitar hiperuricemia y hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico. La neurotoxicidad está asociada con los tratamientos de altas dosis y pueden presentarse como: toxicidad cerebelar aguda o puede ser severa con convulsiones y/o coma, incluso suele ser retardada, hasta 3–8 días después que el tratamiento haya comenzado. El riesgo de toxicidad cerebelar se incrementa cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 60 mL/min, edad mayor de 50 años, lesión preexistente del SNC y niveles de fosfatasa alcalina mayor que tres veces el límite superior normal. La conjuntivitis es prevenida y tratada con gotas de solución salina y/o corticosteroides. Como profilaxis, las gotas oculares deben comenzarse de 6 a 12 h antes de iniciar el tratamiento con la citarabina, y continuar hasta 24 h después de haber finalizado esta. El término de altas dosis se define como dosis IV de 2 a 3 g/m²/dosis, cada 12–24 h, por 4–12 dosis o de 36 g/m² en monoterapia, generalmente combinado con otros agentes utilizados en tratamientos con altas dosis de quimioterapia. Puede presentarse el llamado "síndrome de la citarabina" que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, dolor torácico, rash maculopapular, astenia y conjuntivitis, puede ocurrir de 6 a 12 h después de la administración de la citarabina. Puede ser tratado de manera eficaz con corticosteroides.

REACCIONES ADVERSAS:

Frecuentes: depresión de la médula ósea que se manifiesta con leucopenia, principalmente neutropenia (bifásica con primer nadir entre 7 y 9 días y el segundo, entre 15 y 24 días), trombocitopenia (nadir entre 12 y 15 días), anemia y megaloblastosis. La severidad de las reacciones estará en dependencia de la dosis y el tipo de esquema. Anorexia, náusea, vómito, diarrea, inflamación y ulceración oral, anal e intestinal, disfunción hepática y renal. Las náuseas y vómitos son más frecuentes con la administración IV rápida que con los regímenes infusionales.

Ocasionales: sepsis, neumonía, celulitis en el sitio de la inyección, ulceración de la piel, retención urinaria, toxicidad neurológica (más frecuente con altas dosis o con la administración intratecal), ulceración esofágica, esofagitis, dolor torácico, pericarditis, necrosis intestinal, dolor abdominal, pancreatitis, vértigos (como manifestación de una toxicidad cerebelar, generalmente asociada con altas dosis), hiperuricemia, alopecia, edema alérgico, prurito, urticaria y cefalea (más frecuente luego de la administración intratecal).

Raras: aracnoiditis química, paraplejía transitoria, neuropatía periférica, reacción anafilactoide tipo I, toxicidad corneal, conjuntivitis hemorrágica, entre otros. Se ha descrito el síndrome de la citarabina que se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, rash maculopapular, conjuntivitis y astenia.

Nota: se han descrito eventos adversos que están relacionados con la vía de administración intratecal, entre las que se destacan: parálisis de nervios accesorios, fiebre, leucoencefalopatía necrotizante (generalmente asociada con irradiación craneal concurrente, asociación con metotrexato e hidrocortisona intratecal), neurotoxicidad, paraplejía, disfagia, náusea, vómitos, ceguera, diplopía, tos, ronquera y afonía.

INTERACCIONES: el uso simultáneo de la radioterapia con la administración de citarabina puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de este medicamento y de la radioterapia. La administración de citarabina 48 h antes o 10 min después de iniciada la terapia con metotrexato, puede causar un efecto citotóxico sinérgico. El uso de citarabina con ciclofosfamida en pacientes trasplantados de médula ósea puede ocasionar aumento de cardiomiopatía con la consiguiente muerte. La citarabina puede disminuir la absorción de la digoxina.

POSOLÓGIA: las dosis más comúnmente usadas son las siguientes: infusión continua: 2 a 3 mg/kg o 100 mg/m² cada 12 h durante 7 días. Mantenimiento: 100 mg/m² IV, 2 veces al día por 5 días mensualmente.

Dosis altas: 3 g/m² en infusión de 3 h cada 12 h por un total de 4 a 6 dosis. Dosis baja: 10 mg/m² por vía SC, dos veces al día por períodos de 10, 14 o 21 días.

Intratecal: 30 mg/m² (con mínimo de 5 y máximo de 75 mg/m²), cada 2-7 días hasta que los hallazgos en el SNC se normalicen. La dosificación se ajusta a las edades (la frecuencia de las administraciones debe definirse en cada protocolo en particular): 3 años: 24-75 mg/dosis. Para la administración por esta vía, el diluyente no debe contener conservantes (alcohol bencílico).

Tratamiento de la sobredosis aguda y efectos adversos graves: no existen antídoto específico para los casos de sobredosificación. Dosis de 4,5 g/m² por infusión intravenosa en el tiempo de una hora y cada 12 h por 12 dosis, ha provocado aumento irreversible de la toxicidad en el SNC y la muerte. Por otra parte, dosis alta única de 3 g/m², administrada por infusión rápida IV, no ha causado aparentemente ninguna toxicidad. Los síntomas de la sobredosificación incluyen: mielosupresión, megaloblastosis, náusea, vómitos, distrés respiratorio y edema pulmonar. Se ha descrito un síndrome de distrés respiratorio agudo progresivo a edema pulmonar y cardiomegalia, luego de recibir altas dosis. El tratamiento es sintomático.

INFORMACIÓN BÁSICA AL PACIENTE: evitar las inmunizaciones, a no ser que el médico las apruebe. Se sugiere aumentar la ingestión de líquidos (no menor que 3 L/día) y nutrición adecuada durante todo el tratamiento. Debido al riesgo de infecciones durante el tratamiento, se debe evitar el contacto del paciente con otras personas que pudieran presentar alguna infección activa. Los pacientes deben ser informados que la mayoría de las toxicidades relacionadas con la citarabina son hematológicas, y como consecuencia, se incrementan las complicaciones hemorrágicas e infecciosas. Deben consultar con su médico de asistencia ante los síntomas siguientes: fiebre, sangramiento inusual, odinofagia o signos de infección local. No se recomienda su uso durante el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazarse.

CLASIFICACIÓN VEN: Medicamento especial.