

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARACYTIN<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg, con Solvente**  
**ARACYTIN<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg, con Solvente**  
**(Citarabina)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARACYTIN<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg, con Solvente.  
ARACYTIN<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg, con Solvente.

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable, que contiene 100 mg y 500 mg de Citarabina.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución, para inyección.

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ARACYTIN combinado con otros medicamentos aprobados contra el cáncer está indicado para la inducción de remisión en la leucemia no linfocítica aguda de pacientes adultos y pediátricos. También ha sido útil en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y la fase blástica de la leucemia mielocítica crónica.

La administración intratecal de ARACYTIN está indicada en la profilaxis y tratamiento de la leucemia meníngea (**no usar el solvente para reconstituir si la administración es intratecal ya que contiene alcohol bencílico**).

### 4.2 Posología y método de administración

ARACYTIN Liofilizado para solución inyectable no es activo por vía oral. El esquema y método de administración varía con el programa de terapia a usar. ARACYTIN puede ser administrado mediante perfusión o inyección intravenosa, de manera subcutánea o intratecalmente. (**En este caso no se debe usar el solvente ya que tiene alcohol bencílico**).

Se ha producido en algunos pacientes tromboflebitis en el sitio de inyección o perfusión del medicamento, y en casos muy raros los pacientes han apreciado dolor e inflamación en los sitios de inyección subcutánea. En la mayoría de los casos, sin embargo, el medicamento ha sido bien tolerado.

Los pacientes pueden tolerar dosis totales más altas cuando reciben el medicamento mediante una inyección intravenosa rápida comparado con una perfusión lenta. Este fenómeno está relacionado con la inactivación rápida del medicamento y una breve exposición de las células normales y neoplásicas susceptibles a niveles significativos después de una inyección rápida. Las células normales y neoplásicas parecen responder de manera un poco paralela a estos diferentes modos de administración y no se ha demostrado para ninguno de ellos una clara ventaja clínica.

En la terapia de inducción de una leucemia no linfocítica aguda, la dosis usual de ARACYTIN en combinación con otros medicamentos contra el cáncer es de 100 mg/m<sup>2</sup>/días mediante perfusión IV continua (Días 1-7) o 100 mg/m<sup>2</sup> IV cada 12 horas (Días 1-7).

Se debiera consultar la literatura para las recomendaciones vigentes respecto del uso en leucemia linfocítica aguda.

### **Uso intratecal en leucemia meníngea**

Al preparar citarabina para administración intratecal, no utilizar diluyentes que contengan alcohol bencílico (ver Sección 4.4). Muchos médicos la reconstituyen con cloruro de sodio al 0,9% exento de conservantes para inyectables y la administran inmediatamente.<sup>103,104</sup>

Se ha usado ARACYTIN intratecalmente en leucemia aguda en dosis que fluctuaban entre 5 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. La frecuencia de administración varió desde una vez al día por 4 días hasta una vez cada 4 días. La dosis usada con mayor frecuencia fue de 30 mg/m<sup>2</sup> cada 4 días hasta hallazgos normales en el fluido cerebroespinal, seguido de un tratamiento adicional.

El esquema de dosificación generalmente se ve regulado por el tipo de severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y la respuesta a una terapia previa.

Citarabina ha sido usada intratecalmente con succinato sódico de hidrocortisona y metotrexato, como profilaxis en niños recién diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, así como en el tratamiento de leucemia meníngea. Sullivan ha reportado que la terapia profiláctica triple ha prevenido enfermedad de SNC en etapas posteriores y ha resultado en tasas de supervivencia y cura general similares a las que se observan en pacientes en los que se usó radiación del SNC y metotrexato intratecal como profilaxis del SNC inicial.<sup>47</sup> La dosis de citarabina fue 30 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup> de succinato sódico de hidrocortisona, y 15 mg/m<sup>2</sup> de metotrexato (dosis máxima absoluta de metotrexato de 15 mg).<sup>106</sup> El médico debe estar enterado de este régimen y tener en cuenta que la dosis de metotrexato en pacientes pediátricos se basa en la edad en lugar de la superficie corporal.<sup>106</sup>

La terapia profiláctica triple después del tratamiento exitoso del episodio meníngeo agudo puede ser útil. El médico debe conocer la literatura actual antes de instituir dichos programas.

ARACYTIN administrado intratecalmente puede causar toxicidad sistémica y se indica realizar un cuidadoso monitoreo del sistema hematopoyético. Puede resultar necesario modificar alguna otra terapia contra la leucemia. Una toxicidad importante es rara. Las reacciones reportadas con mayor frecuencia después de la administración por vía intratecal fueron náuseas, vómitos y fiebre. Estas reacciones son leves y autolimitantes.

Se ha reportado paraplejía. Se ha producido leucoencefalopatía necrotizante en 5 niños; éstos pacientes habían sido tratados también con Metotrexato e Hidrocortisona por vía intratecal, así como también con radiación del sistema nervioso central.

Se ha reportado neurotoxicidad aislada. Se observó ceguera en dos pacientes en remisión en quienes el tratamiento había consistido de una quimioterapia sistémica combinada, radiación profiláctica del sistema nervioso central y ARACYTIN intratecal.

Cuando se administra ARACYTIN tanto de manera intratecal como intravenosa dentro de un período de pocos días, existe un riesgo aumentado de toxicidad a nivel de médula espinal, sin embargo, en una enfermedad grave potencialmente fatal, el uso concomitante de ARACYTIN intravenoso e intratecal se deja al criterio del médico tratante.

Un compromiso leucémico focal en el sistema nervioso central podría no responder al ARACYTIN intratecal y puede resultar mejor que se trate con radioterapia.

El vial de 100 mg puede reconstituirse con 5 mL de Agua Bacteriostática para inyectables con Alcohol Bencílico al 0,945% p/v adicionado como preservante. La solución resultante contiene 20 mg de Citarabina por mL. (No usar Agua Bacteriostática para inyectables con Alcohol Bencílico al 0,945% p/v como diluyente para uso intratecal. **Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

**Si se usa de manera intratecal, muchos médicos reconstituyen con cloruro de sodio al 0,9% (sin preservantes, USP) para inyectables y lo utilizan inmediatamente.**

El pH de las soluciones reconstituidas es de aproximadamente 5. Las soluciones reconstituidas con Agua Bacteriostática Para inyectables con Alcohol Bencílico al 0,945% p/v pueden almacenarse a temperatura ambiente, 20° a 25° C por 48 horas. Se debe desechar cualquier solución que adquiera una ligera opacidad.

Las soluciones reconstituidas sin preservante deben utilizarse de inmediato.

### 4.3 Contraindicaciones

ARACYTIN Liofilizado para solución inyectable está contraindicado en aquellos pacientes que son hipersensibles al medicamento o a cualquier de sus excipientes incluidos en la formulación. En pacientes con supresión de la médula ósea inducida por fármacos pre-existente.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

*General:* Sólo los médicos con experiencia en quimioterapia contra el cáncer deben usar ARACYTIN.

Para la terapia de inducción, los pacientes deben recibir tratamiento en una instalación con recursos de laboratorio y de apoyo suficientes para supervisar la tolerancia al medicamento como también proteger y mantener un paciente comprometido por la toxicidad del medicamento. El principal efecto tóxico de ARACYTIN es la supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia. La toxicidad menos grave incluye náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, úlceras orales y disfunción hepática.

El médico debe evaluar el posible beneficio para el paciente frente a los efectos tóxicos conocidos de este medicamento al considerar la conveniencia de la terapia con ARACYTIN. Antes de tomar esta decisión o de comenzar el tratamiento, el médico debe estar familiarizado con el texto a continuación.

*Efectos hematológicos.* ARACYTIN es un potente inhibidor de la médula ósea; la severidad depende de la dosis del medicamento y del esquema de administración.<sup>36,59,62</sup> Se debe iniciar cuidadosamente la terapia en los pacientes con una inhibición preexistente de la médula ósea inducida por medicamentos. Los pacientes que reciben este medicamento deben estar bajo una estrecha supervisión médica y, durante la terapia de inducción, se les debieran realizar diariamente recuentos de leucocitos y plaquetas. Se debieran realizar con frecuencia exámenes de médula ósea después que los blastos han desaparecido de la sangre periférica. Considere suspender o modificar la terapia cuando tenga lugar una depresión de la médula inducida por medicamentos con un recuento de plaquetas menor a 50.000 o un recuento de granulocitos polimorfonucleares por debajo de 1000/mm<sup>3</sup>. Los recuentos de elementos figurados en la sangre periférica pueden continuar cayendo después de suspender el medicamento y llegar a los valores más bajos después intervalos de entre 12 y 24 días sin medicamento. En el momento indicado, se reiniciará el tratamiento cuando aparezcan signos claros de recuperación de la médula. Se debe contar con instalaciones para el manejo de complicaciones potencialmente mortales, derivadas de la supresión de la médula ósea (infección resultante de granulocitopenia y otras deficiencias de las defensas corporales, como también hemorragia secundaria a la trombocitopenia).

Han tenido lugar reacciones anafilácticas bajo el tratamiento con ARACYTIN.<sup>63,64</sup> Se ha reportado un caso de anafilaxis que terminó en paro cardiorrespiratorio agudo y que requirió de resucitación. Este ocurrió inmediatamente después de la administración intravenosa de ARACYTIN.<sup>64</sup>

*Regímenes de dosis altas.* Se ha reportado una severa y a veces fatal toxicidad a nivel de SNC, GI y pulmonar (diferente de aquella observada con regímenes convencionales de terapia con ARACYTIN) luego de esquemas con dosis altas (2 a 3 g/m<sup>2</sup>).<sup>4-9,10-13</sup> para ARACYTIN. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible<sup>10,65,66</sup> y conjuntivitis hemorrágica, la que se puede prevenir o disminuir mediante profilaxis con gotas oculares de corticoesteroide local; disfunción cerebral y del cerebelo generalmente reversible que incluyen cambios en la personalidad, somnolencia,<sup>67</sup> convulsión<sup>68</sup> y coma, ulceración gastrointestinal grave, incluyendo

neumatosis quistoide intestinal conducente a peritonitis; sepsis y absceso hepático; edema pulmonar<sup>13</sup>, daño hepático con aumento de la hiperbilirrubinemia; necrosis intestinal y colitis necrotizante.

Se ha generado toxicidad pulmonar grave y a veces mortal, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y edema pulmonar luego de los regímenes de dosis altas bajo terapia con ARACYTIN.<sup>13,18,69,70</sup> Se ha informado un síndrome de insuficiencia respiratoria repentina que progresa rápidamente a edema pulmonar y cardiomegalia radiográficamente pronunciada después de la terapia experimental con dosis altas de ARACYTIN utilizado para el tratamiento de la leucemia recidivante.<sup>18</sup>

Se han reportado casos de cardiomiopatía con la posterior muerte del paciente luego de una terapia experimental con dosis alta de ARACYTIN combinado con Ciclofosfamida, usada para la preparación en un trasplante de médula ósea.<sup>16</sup> Esto puede ser dependiente del régimen.<sup>17</sup>

Han ocurrido neuropatías motoras y sensoriales periféricas después de la consolidación con altas dosis de Citarabina, Daunorubicina y Asparaginasa en pacientes adultos con leucemia aguda no linfocítica. Se debe observar a los pacientes tratados con altas dosis de ARACYTIN a fin de detectar neuropatías ya que puede ser necesario modificar los regímenes de dosis para evitar trastornos neurológicos irreversibles.<sup>40</sup>

En raras ocasiones se ha reportado un severo exantema cutáneo conducente a descamación.<sup>71,72</sup> Se ha observado alopecia completa más comúnmente en terapia con dosis altas que con programas estándar de tratamiento usando ARACYTIN. Cuando grandes dosis intravenosas se administran rápidamente, los pacientes suelen sentir náuseas y vomitan durante varias horas después de la inyección.<sup>59,67,73</sup> Este problema tiende a ser menos grave cuando el medicamento se perfunde.

*Regímenes de dosis convencionales.* Se ha informado sensibilidad abdominal (peritonitis) y colitis guayaco positiva, con neutropenia y trombocitopenia concomitante, en pacientes tratados con dosis convencionales de ARACYTIN en combinación con otros medicamentos. Los pacientes han respondido al tratamiento médico no operatorio.<sup>14</sup> Se ha comunicado parálisis progresiva ascendente retrasada con desenlace mortal en niños con LMA después de ARACYTIN intratecal e intravenoso en dosis convencionales en combinación con otros medicamentos.<sup>15</sup>

*Función hepática o renal* El hígado humano aparentemente desintoxica una fracción sustancial de la dosis administrada de ARACYTIN. En particular, los pacientes con deterioro de la función renal o hepática pueden tener una mayor probabilidad de toxicidad en el SNC después de tratamiento con altas dosis de ARACYTIN.<sup>52,53</sup> Use el medicamento con precaución y posiblemente en dosis reducidas en pacientes con función hepática o renal insuficiente.

Se deben realizar revisiones periódicas de las funciones de la médula ósea, el hígado y los riñones en pacientes que recibieron ARACYTIN.

*Neurológico:* casos de reacciones adversas serias que van desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, han sido reportados mayoritariamente en

jóvenes y adolescentes utilizando Citarabina intravenosa en combinación con metotrexato intratecal.<sup>102</sup>

*Síndrome de lisis tumoral.* Al igual que otros medicamentos citotóxicos, ARACYTIN puede inducir hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de las células neoplásicas. El médico debe controlar el nivel de ácido úrico en sangre del paciente y estar preparado para recurrir a aquellas medidas de soporte y farmacológicas que puedan ser necesarias para controlar este problema.

*Pancreatitis:* Se ha informado el desarrollo de pancreatitis aguda en pacientes bajo tratamiento con ARACYTIN en combinación con otros medicamentos.<sup>19,20,74</sup>

*Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a infecciones:* La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido ARACYTIN, puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben ARACYTIN. Pueden inyectarse vacunas muertas o inactivas; sin embargo, se puede reducir la respuesta a dichas vacunas.<sup>68</sup>

*Síndrome de Jadeo:* Este producto no contiene alcohol bencílico como excipiente; sin embargo, el alcohol bencílico está presente en el diluyente que también forma parte del empaque del polvo liofilizado para inyección.<sup>104</sup> El conservante alcohol bencílico ha sido asociado con efectos adversos serios, incluyendo el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto entregan cantidades pobres de alcohol bencílico que son sustancialmente menores que las dosis reportadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, la mínima cantidad de alcohol bencílico en la que ocurre toxicidad es desconocida. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y de los riñones de detoxificar el químico. Niños prematuros o de bajo peso al nacer pueden ser más susceptibles de desarrollar toxicidad (ver Sección 4.6). Si Citarabina es utilizada en terapias de dosis alta o intratecalmente, no use un diluyente que contenga alcohol bencílico. Puede utilizarse cloruro de sodio al 0,9% libre de conservantes para su reconstitución (ver Sección 4.2)<sup>103</sup>

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Digoxina.* Se observaron disminuciones reversibles en las concentraciones plasmáticas de Digoxina en el estado estacionario y en la excreción renal de glucósido, en pacientes que recibieron Beta-acetildigoxina y regímenes quimioterápicos que contenían Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona, con o sin ARACYTIN o Procarbazona.<sup>32</sup> No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de Digoxina en el estado estacionario. Por lo tanto, puede resultar indicado monitorear los niveles plasmáticos de Digoxina en pacientes que reciben una combinación similar de regímenes quimioterapéuticos. En tales pacientes se puede considerar el uso de Digoxina como alternativa.

*Gentamicina.* Un estudio de interacción *in vitro* entre Gentamicina y ARACYTIN demostró un antagonismo relacionado con el ARACYTIN para la susceptibilidad de cepas de *K. pneumoniae*. Este estudio sugiere que en pacientes sometidos a ARACYTIN que están siendo tratados con

gentamicina para una infección por *K. pneumoniae*, la falta de una rápida respuesta terapéutica podría indicar la necesidad de reevaluar la terapia antibacteriana.<sup>33</sup>

*Fluorocitosina.* La evidencia clínica en una paciente mostró una posible inhibición de la eficacia de la Fluorocitosina durante la terapia con ARACYTIN.<sup>34</sup> Esto puede deberse a una posible inhibición competitiva de su recaptación.<sup>35</sup>

*Metotrexato.* Citarabina intravenosa dada concomitantemente con metotrexato intratecal puede aumentar el riesgo de efectos adversos neurológicos serios como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (ver Sección 4.4)<sup>102</sup>

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Uso en el embarazo

No existen estudios sobre el uso de ARACYTIN en mujeres embarazadas. Se sabe que la Citarabina es teratogénica en algunas especies animales (Consulte la Sección 5.3). El uso de este medicamento en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas debe llevarse a cabo sólo después de la debida consideración de los posibles beneficios y los riesgos potenciales para la madre y el niño. A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar evitar quedar embarazadas.

Han nacido niños normales de madres expuestas a ARACYTIN durante el embarazo (solo o en combinación con otros medicamentos); algunos de estos niños fueron prematuros o de bajo peso al nacer.<sup>75-83</sup> Se realizó el seguimiento de algunos de los bebés normales en edades que oscilan entre las seis semanas y los siete años después de la exposición, y no mostraron anomalías. Un bebé aparentemente normal murió a los 90 días por gastroenteritis.<sup>105</sup>

Se han informado anomalías congénitas, en particular cuando el feto se ha expuesto a la terapia sistémica con ARACYTIN durante el primer trimestre.<sup>21,22</sup> Estas incluyen defectos en los miembros distales superiores e inferiores<sup>21</sup> y de las extremidades, como también de las deformidades del oído.

Se ha informado pancitopenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, alteraciones electrolíticas, eosinofilia transitoria, aumento de los niveles de IgM e hiperpirexia<sup>78</sup>, sepsis y muerte durante el período neonatal en el caso de bebés expuestos a ARACYTIN en el útero. Algunos de estos bebés también fueron prematuros.

Se han llevado a cabo abortos terapéuticos en mujeres embarazadas bajo tratamiento con ARACYTIN. Se han informado fetos normales, mientras que otros comunicaron efectos fetales que incluyen el agrandamiento del bazo y la anomalía cromosómica de trisomía C en el tejido coriónico.<sup>84</sup>

Debido a la posibilidad de anomalías con una terapia citotóxica, particularmente durante el primer trimestre, una paciente que está o puede llegar a estar embarazada mientras recibe ARACYTIN debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto y la conveniencia de continuar con el embarazo. Existe un riesgo cierto, aunque considerablemente disminuido, si la terapia se inicia durante el segundo o tercer trimestre.<sup>85,86</sup> Aunque han nacido bebés normales de

pacientes tratadas en los tres trimestres de embarazo, sería aconsejable un seguimiento de dichos niños.<sup>81</sup>

El alcohol bencílico que está contenido en el diluyente puede atravesar la placenta (ver Sección 4.4)<sup>103</sup>

### **Madres lactantes**

Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves de ARACYTIN sobre el lactante, se debe tomar una decisión respecto a si interrumpir la lactancia o discontinuar el medicamento, considerando la importancia del medicamento para la madre.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

El efecto de ARACYTIN sobre la capacidad para conducir o usar maquinaria no se ha evaluado sistemáticamente.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **Resumen del Perfil de Seguridad**

##### ***Trastornos de la sangre y el sistema linfático***

Debido a que la Citarabina es un inhibidor de la médula ósea, resulta esperable que como resultado de la administración de ARACYTIN Liofilizado para solución inyectable, se produzca anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y reticulocitos reducidos. La severidad de estas reacciones depende de la dosis y esquema de dosificación.<sup>36,59,62</sup> Se pueden esperar cambios celulares en la morfología de frotis periféricos y de médula ósea.<sup>37</sup>

Luego de perfusiones constantes por 5 días o inyecciones agudas de 50 mg/m<sup>2</sup> a 600 mg/m<sup>2</sup>, la depresión de leucocitos sigue un curso bifásico. Sin considerar el recuento inicial, el nivel de dosificación o el esquema de dosificación, existe una caída inicial partiendo las primeras 24 horas con el punto más bajo a los 7-9 días. Esto es seguido por una breve elevación que alcanza su máximo alrededor del día doce. Una segunda caída, más profunda, alcanza su punto más bajo entre los días 15 y 24. Entonces, se produce una rápida elevación por sobre el valor basal en los siguientes 10 días. Una depresión plaquetaria resulta apreciable a los 5 días, con una depresión máxima entre los días 12 y 15. A partir de entonces, se produce una rápida elevación por sobre el valor basal en los siguientes 10 días.<sup>38</sup>

##### ***Infecciones e infestaciones***

Infecciones virales, bacterianas, fúngicas, saprófitas o parasitarias en cualquier lugar del organismo pueden estar asociadas con el uso de ARACYTIN solo o combinado con otros agentes inmunosupresores luego de dosis inmunosupresoras que afectan la inmunidad celular o humoral. Estas infecciones pueden ser leves aunque también severas y a veces fatales.



### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo***

#### El Síndrome de la Citarabina

Castleberry ha descrito un síndrome de la Citarabina.<sup>39,87</sup> Se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo, ocasionalmente dolor torácico, exantema máculopapular, conjuntivitis y malestar físico. Generalmente aparece 6-12 horas después de la administración del medicamento. Se ha demostrado que los corticoides resultan beneficiosos en el tratamiento o prevención de este síndrome. Si se estima que los síntomas del síndrome son tratables, se debe contemplar el uso de corticoides así como también la continuación de la terapia con ARACYTIN.

Las reacciones adversas reportadas son listadas abajo por el Sistema de Clasificación Sistema-Órgano MeDRA y por frecuencia<sup>101</sup>. Las frecuencias son definidas como: Muy común ( $\geq 10\%$ ), Común ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), Poco común ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), Raro ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), y Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

**Tabla de Reacciones Adversas (Tratamiento Convencional y de Dosis Alta)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy común	Sepsis, neumonía, infección <sup>a</sup>
Frecuencia desconocida	Celulitis en el sitio de inyección <sup>88</sup>
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático:</b>	
Muy común	Falla de la médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, conteo de reticulocitos disminuido <sup>36,59,62</sup>
<b>Trastornos del sistema inmune:</b>	
Frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica, <sup>63,64</sup> edema alérgico
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</b>	
Frecuencia desconocida	Disminución del apetito <sup>59</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Frecuencia desconocida	Neurotoxicidad <sup>59</sup> neuritis, mareos, dolor de cabeza
<b>Trastornos del ojo:</b>	
Frecuencia desconocida	Conjuntivitis <sup>639</sup>
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Frecuencia desconocida	Pericarditis, <sup>54,89,90,91,92</sup> bradicardia sinusal <sup>107</sup>
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Frecuencia desconocida	Tromboflebitis <sup>88</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</b>	
Frecuencia desconocida	Disnea, dolor orofaríngeo

<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy común	Estomatitis <sup>88</sup> úlceras en la boca, <sup>88</sup> úlceras anales <sup>88</sup> inflamación anal, <sup>88</sup> diarrea, <sup>59</sup> vómitos, <sup>59,67,73</sup> náuseas, <sup>59,67,73</sup> dolor abdominal
Frecuencia desconocida	Pancreatitis, <sup>19,20,74</sup> úlcera esofágica, esofagitis <sup>88</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	
Muy común	Función hepática anormal <sup>59,88,93</sup>
Frecuencia desconocida	Ictericia
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:</b>	
Muy común	Alopecia, <sup>59,88</sup> rash <sup>71,72</sup>
Común	Úlceras en la piel
Frecuencia desconocida	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, <sup>101</sup> urticaria, <sup>71</sup> prurito, pecas
<b>Trastornos musculoesqueléticos, de los huesos y del tejido conectivo:</b>	
Muy común	Síndrome de citarabina <sup>39,87</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Frecuencia desconocida	Falla renal <sup>88,93</sup> , retención urinaria
<b>Trastornos generales y del sitio de administración:</b>	
Muy común	Fiebre <sup>39,59</sup>
Frecuencia desconocida	Dolor de pecho, <sup>39,59</sup> reacción en el sitio de inyección <sup>c</sup>
<b>Investigaciones:</b>	
Muy común	Biopsia de médula ósea anormal, frotis de sangre anormal <sup>37</sup>
<sup>a</sup> puede ser leve, pero podría ser severo y a veces fatal <sup>b</sup> puede ocurrir con rash y podría ser hemorrágico con tratamientos de dosis altas <sup>c</sup> dolor e inflamación en el sitio de inyección subcutánea	

Las reacciones adversas reportadas en asociación con terapias de dosis altas<sup>4-13</sup> (Consulte también la Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para su uso**) son incluidas en la siguiente tabla:

**Tabla de reacciones adversas (Terapia con dosis altas)**

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Frecuencia desconocida	Absceso hepático
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Frecuencia desconocida	Cambios de personalidad <sup>a</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy común	Trastornos cerebrales, trastornos cerebelares, somnolencia
Frecuencia desconocida	Coma, convulsión, <sup>68</sup> neuropatía periférica neuromotora, <sup>40</sup> neuropatía

	periférica sensorial <sup>40</sup>
<b>Trastornos del ojo:</b>	
Muy común	Trastorno corneal <sup>10,65,66</sup>
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Frecuencia desconocida	Cardiomiopatía, <sup>16,17</sup> bradicardia sinusal <sup>107</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</b>	
Muy común	Síndrome de dificultad respiratoria aguda, <sup>18</sup> edema pulmonar <sup>13</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy común	Colitis necrotizante
Frecuencia desconocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, neumatosis intestinal, peritonitis
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	
Frecuencia desconocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:</b>	
Común	Exfoliación de la piel <sup>71,72</sup>

<sup>a</sup>Cambios personales fueron reportados en asociación con disfunciones cerebrales y cerebelares.

<sup>b</sup>Con subsecuente muerte

### ***Otras reacciones adversas***

Se informó una neumonitis intersticial difusa sin causa clara que pudo haber estado relacionada con ARACYTIN en pacientes tratados con dosis experimentales intermedias de Citarabina (1 g/m<sup>2</sup>) con o sin otros agentes quimioterapéuticos (meta-AMSA, Daunorubicina, VP-16).<sup>41</sup>

Se comunicó un síndrome de insuficiencia respiratoria súbita, que progresa rápidamente a edema pulmonar y una cardiomegalia pronunciada radiográficamente después de la terapia experimental con dosis altas de ARACYTIN utilizado para el tratamiento de leucemia recidivante; se informó el desenlace fatal.<sup>18</sup>

### **Uso intratecal**

Las reacciones informadas con mayor frecuencia después de la administración intratecal fueron náuseas, vómitos y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se comunicó paroplejia.<sup>48</sup> Se registró leucoencefalopatía necrotizante con o sin convulsiones; en algunos casos los pacientes también habían estado sujetos a tratamiento con Metotrexato o Hidrocortisona intratecal, así como por radiación del sistema nervioso central.<sup>49,68</sup> Se informó neurotoxicidad aislada.<sup>50</sup> Se produjo ceguera en dos pacientes en remisión cuyo tratamiento había consistido en quimioterapia sistémica de combinación, radiación profiláctica del sistema nervioso central y ARACYTIN intratecal.<sup>51</sup>

### **4.9 Sobredosis**

No existe antídoto para una sobredosis de ARACYTIN. Dosis de 4,5 g/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa durante 1 hora cada 12 horas por 12 dosis ha provocado un aumento inaceptable de toxicidad irreversible en el SNC y la muerte.<sup>11</sup>

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La Citarabina, un análogo de nucleósido de pirimidina, es un agente antineoplásico que inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico. También tiene propiedades antivirales e inmunosupresoras. Estudios detallados sobre el mecanismo de la citotoxicidad in vitro sugieren que la acción principal de Citarabina es la inhibición de la síntesis de desoxicitidina, aunque la inhibición de quinasas citidílico y la incorporación del compuesto en los ácidos nucleicos también pueden desempeñar un papel en sus acciones citostáticas y citocidas.<sup>62</sup>

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La Citarabina es desaminada a uraciloarabinofuranosil en el hígado y los riñones.<sup>62</sup> Después de la administración intravenosa a seres humanos, sólo 5,8 % de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina dentro de las 12 a 24 horas; el 90 % de la dosis se excreta como el producto desaminado. La Citarabina parece metabolizarse rápidamente, principalmente por el hígado y tal vez por el riñón. Después de dosis únicas intravenosas altas, los niveles en sangre caen a niveles indetectables a los 15 minutos en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes tienen medicamento en circulación indemostrable a tan solo 5 minutos después de la inyección.

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

La principal toxicidad limitante de dosis de Citarabina observada en todas las especies estudiadas es la mielosupresión, que se manifiesta por megaloblastosis, reticulocitopenia, leucopenia y trombocitopenia. Otros órganos diana son el hígado, el riñón y el cerebro.<sup>100</sup> La Citarabina ha generado extenso daño cromosómico, que incluye roturas cromatóideas y se ha informado la transformación maligna de las células de roedores en cultivo. La Citarabina es embriotóxica y teratogénica, y produce toxicidad peri y posnatal en diferentes especies. No se han informado estudios formales de fertilidad; sin embargo, se observaron anomalías en las cabezas de los espermatozoides después del tratamiento con Citarabina en ratones.<sup>100</sup>

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

**Polvo Liofilizado:** Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, c.s.

**Solvente:** Agua para inyectables, Alcohol bencílico, c.s.

Una ampolla de 5 mL de solvente contiene 45 mg de alcohol bencílico.

### 6.2 Incompatibilidades

Incompatibilidades medicamentosas

Se conoce que la Citarabina es físicamente incompatible con heparina, insulina, 5-fluorouracilo, penicilinas tales como Oxacilina y Pen-G, y Succinato Sódico de Metilprednisolona.<sup>27-31,60,61</sup>

ARACYTIN no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la **Sección 4.2 Posología y método de administración**. Se debe asegurar la compatibilidad antes de mezclarla con cualquier otra sustancia.<sup>99</sup>

### **6.3 Periodo de Eficacia**

#### **Polvo liofilizado para solución inyectable**

60 meses<sup>95-98</sup>

#### **Estabilidad Química de las Soluciones de Perfusión:**

Se realizaron estudios de estabilidad química mediante determinación ultravioleta del ARACYTIN en soluciones de perfusión. Estos estudios demostraron que cuando el ARACYTIN reconstituido se adicionaba a Agua Para inyectable, Dextrosa al 5% en Agua o Sodio Cloruro para inyectables, el 94 al 96 por ciento de la Citarabina se encontraba presente después de 192 horas de almacenamiento a temperatura ambiente.

Se deben inspeccionar visualmente las drogas parenterales en busca de material particulado y coloración, antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Se debe tener en cuenta los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de las drogas contra el cáncer. Se han publicado varias pautas acerca de este tema. No existe un acuerdo general respecto a que todos los procedimientos recomendados en las pautas sean necesarios o adecuados.

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Polvo liofilizado para solución inyectable: Almacenar a no más de 25 C.

La solución reconstituida puede almacenarse a 25°C durante 24 horas y de 2°C a 8°C (refrigerada) durante 4 días si se reconstituye con agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 0,9%.

### **6.5 Naturaleza y contenidos del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I, con tapón de goma de bromobutil y sello de aluminio y un disco de polipropileno (tipo flip-off) y ampolla con solvente.

**Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 10.0**



22671/27112017  
22669/27112017

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.**  
**Depto. Médico.**  
**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**  
**Fono: 2-22412035**

## 7. REFERENCIAS

### REFERENCIAS

1. Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children - A Comparative Study of Two Modalities of Therapy. *Cancer* 1976; 37:123-134.
2. Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children -A Progress Report on the Original Patients Treated with LSA2-L2 Protocol. *Cancer* 1979;44:1990-1999.
3. Sullivan MP, Pullen J, Moore T, et al. Pediatric Oncology Group Trial of LSA2-L2 Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma, abstracted, Proc. AACR and ASCO 1981, 22:C-180.
4. Preisler HD. High Dose Cytosine Arabinoside Therapy in Acute Non-Lymphocytic Leukemia. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1984;20:297-300.
5. Rohatiner A, Slevin ML, DHaliwal HS, Malpas JS, Lister TA. High Dose Cytosine Arabinoside: Response to Therapy in Acute Leukaemia and Non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1984;12:90-93.
6. Herzig RH, Wolff SN, Lazaus HM, et al. High-Dose Cytosine Arabinoside Therapy for Refractory Leukemia, *Blood* 1983;62(2):361-369.
7. Preisler HD, Early AP, Raza A, et al. Therapy of Secondary Acute Nonlymphocytic Leukemia with Cytarabine. *The New England Journal of Medicine* 1983;308(1):21-23.
8. Willemze R, Zwaan FE, Colpin G, et al. High Dose Cytosine Arabinoside in the Management of Refractory Acute Leukemia. *Scand J Haematol* 1982;29:141-146.
9. Capizzi RL, Poole M, Cooper MR, et al. Treatment of Poor Risk Acute Leukemia with Sequential High Dose ara-C and Asparaginase. *Blood* 1984;63:694-700.
10. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL, et al. Corneal Toxicity with Systemic Cytarabine. *Am J Ophthalmol* 1981;91:500-504.
11. Lazarus HM, Herzig RH, Herzig GP, et al. Central Nervous System Toxicity of High-dose Systemic Cytosine Arabinoside. *Cancer* 1981;48:2577-82.
12. Slavin RE, Dias MA, Soral R. Cytosine Arabinoside Induced Gastrointestinal Toxic Alterations in Sequential Chemotherapeutic Protocols - A Clinical Pathologic Study of 33 Patients. *Cancer* 1978;42:1747-1759.

13. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C Loung: Noncardiogenic Pulmonary Edema Complicating Cytosine Arabinoside Therapy of Leukemia. *Am J Med* 1981; 70:256-261.
14. Johnson H, Smith TJ, Desforjes J. Cytosine-Arabinoside-Induced Colitis and Peritonitis: Nonoperative Management. *Journal of Clinical Oncology* 1985;3(5):607-612.
15. Dunton SF, Ruprecht N, Spruce W, et al. Progressive Ascending Paralysis Following Administration of Intrathecal and Intravenous Cytosine Arabinoside. *Cancer* 1986; 57:1083-1088.
16. Takvorian T, Anderson K, Ritz J. A Fatal Cardiomyopathy Associated with High Dosage ara-C (HIDAC) and Cyclophosphamide (CTX) in Bone Marrow Transplantation (BMTx). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1985;26:177; Meeting Abstract.
17. Proceedings of ASCO, Volume 8:16, March, 1989.
18. Andersson BS, Cogan B, Keating MJ, Estey EH, et al. Subacute Pulmonary Failure Complicating Therapy with High-Dose ara-C in Acute Leukemia. *Cancer* 1985;56:2181-2184.
19. Altman AJ, Dinndorf P, Quinn JJ. Acute Pancreatitis in Association with Cytosine Arabinoside Therapy. *Cancer* 1982;49:1384-1386.
20. Siemers RF, Friedenberf WR, Norfleet RG. High-Dose Cytosine Arabinoside-Associated Pancreatitis. *Cancer* 1985;56:1940-1942.
21. Shafer AI. Teratogenic Effects of Antileukemic Chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981; 141:514-515.
22. Wagner VM, et al. Congenital Abnormalities in Baby Born to Cytarabine Treated Mother. *Lancet* 1980;2:98-99.
23. Crampton JD, Cohon MS, Lummis WL, et al. Cytosine Arabinoside Stability in Three Intravenous Infusion Solutions at Three Temperatures, Upjohn Technical Report, Code No. 7262/82/7262/037, December 10, 1982.
24. Hassing, DH. 8-Day Stability of CYTOSAR in a Dextrose-NaCl-KCl Infusion Solution, Upjohn Interoffice Memo to J.R. Kline, April 7, 1978.
25. Munson JW, Kubiak EJ, Cohon MS. Cytosine Arabinoside Stability in Intravenous Admixtures with Sodium Bicarbonate and In Plastic Syringes. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1982;16.
26. McRae MP, King JC. Compatibility of Antineoplastic, Antibiotic and Corticosteroid Drugs in Intravenous Admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:1010-1013.



27. Johnson DR. Compatibility of S. CYTOSAR and S.S. Heparin, Upjohn Interoffice Memo to R.L. Houtman, May 16, 1975.
28. Johnson DR. Regular Insulin, Interoffice Memo to H.M. Woodward, April 17, 1974.
29. Fitch MW. CYTOSAR compatibility, Upjohn Interoffice Memo to M.R. Guthaus, May 15, 1973.
30. Fitch MW. CYTOSAR Compatibility, Upjohn Interoffice Memo to M.R. Guthaus, January 19, 1973.
31. Wolpert MR. CYTOSAR Compatibilities, Upjohn Interoffice Memo to M.R. Guthaus, October 28, 1969.
32. Kuhlman J. Inhibition of Digoxin Absorption but not of Digitoxin During Cytostatic Drug Therapy. *ArzneimForsch* 1982;32:698-704.
33. Moody MR, Morris MJ, Yang VM, et al. Effect of Two Cancer Chemotherapeutic Agents on the Antibacterial Activity of Three Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother*1978;14:737-742.
34. Holt RJ. Clinical Problems with 5-fluorocytosine. *Mykosen*1978;21(11):363-369.
35. Polak A, Grenson M. Interference Between the Uptake of Pyrimidines and Purines in Yeasts. *Path. Microbiol*1973;39:37-38.
36. Frie E III, Bickers JN, Hewlet JS, et al. Dose Schedule and Antitumor Studies of Arabinosyl Cytosine (NSC 63878). *Cancer Res* 1969;29:1325-1332.
37. Bell WR, Whang JJ, Carbone PP, et al. Cytogenetic and Morphologic Abnormalities in Human Bone Marrow Cells During Cytosine Arabinoside Therapy. *J Hematol*, 1956;27:771-781.
38. Burke PJ, Serpick AA, Carbone PP, et al. A Clinical Evaluation of Dose and Schedule of Administration of Cytosine Arabinoside (NSC 63878). *Cancer Res* 1968;28:274-279.
39. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, et al. The Cytosine Arabinoside (ara-C) Syndrome. *Med PediatrOncol*1981;9:257-264.
40. Powell BL, Capizzi RL, Lyerly EW, et al. Peripheral Neuropathy After High-Dose Cytosine Arabinoside, Daunorubicin, and Asparaginase Consolidation for Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4(1):95-97.
41. Peters WG, Willemze R, Colly LP. Results of Induction and Consolidation Treatment with Intermediate and High-Dose ara-C and m-AMSA Containing Regimens in Patients with

- Primarily Failed or Relapsed Acute Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Scandinavian Journal of Hematology* 1986;36 (Suppl 44):7-16.
42. Proceedings of the Chemotherapy Conference on Ara-C. Development and Application (Cytosine Arabinoside Hydrochloride-NSC 63878). October 10, 1969.
  43. Lay HN, Colebatch JH, Ekert H. Experiences with Cytosine Arabinoside in Childhood Leukaemia and Lymphoma. *Med J Aust* 1971;2:187-192.
  44. Halikowski B, Cyklis R, Armata J, et al. Cytosine Arabinoside Administered Intrathecally in Cerebrospinal Fluid in Leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:164-168.
  45. Wang JJ, Pratt CB. Intrathecal Arabinosyl Cytosine in Meningeal Leukemia. *Cancer* 1970;25: 531-534.
  46. Band PR, Holland JF, Bernard J, et al. Treatment of Central Nervous System Leukemia with Intrathecal Cytosine Arabinoside. *Cancer* 1973;32:744-748.
  47. Sullivan MP, Dymont P, Hvizdala E, et al. Favorable Comparison of All Out #2 with "Total" Therapy in the Treatment of Childhood Leukemia -- The Equivalence of Intrathecal Chemotherapy and Radiotherapy as CNS Prophylaxis, abstracted. *Proc of AACR and ASCO* 1981;22:675.
  48. Saiki JH, Thompson S, Smith F, et al. Paraplegia Following Intrathecal Chemotherapy. *Cancer* 1972;29:370-374.
  49. Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF, et al. Disseminated Necrotizing Leukoencephalopathy: A Complication of Treated Central Nervous System Leukemia and Lymphoma. *Cancer* 1975; 35:291-305.
  50. Marmont AM, Dimasio EE. Neurotoxicity of Intrathecal Chemotherapy for Leukemia. *Brit Med J* 1973;4:47.
  51. Margileth DA, Poplack DG, Pizzo PA, et al. Blindness During Remission in Two Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1977;39:58-61.
  52. Nand et al. Neurotoxicity Associated With Systemic High-Dose Cytosine Arabinoside. *J Clin Oncol* 1986;4:571-5.
  53. Damon et al. The Association Between High-Dose Cytarabine Neurotoxicity and Renal Insufficiency. *J Clin Oncol* 1989;7:1563-8.
  54. Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-Induced Pericarditis: A Case Report and Review of the Literature of the Cardio-Pulmonary Complications of Cytarabine Therapy. *Leukemia Research* 1995; 19:141-144.

55. Watterson J, Toogood I, Nieder M, et al. Excessive Spinal Cord Toxicity From Intensive Central Nervous System-Directed Therapies. *Cancer* 1994; 74:3034-3041.

---

**Referencias 56 a 98: Fecha de revisión de la ficha técnica: 21 de mayo de 2008.**

56. Kusnierz-Glaz CR, Normann D, Weinberg R, et al. Subcutaneous low dose arabinosyl-cytosine and oral idarubicin in high risk adult acute myelogenous leukemia. *Hematological Oncology* 1993; 11(2): 73-80.
57. Helg C, Chapuis B, Grob JP, Pugin P. Acute myeloid leukemia with poor prognosis: treatment with oral 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) and low-dose cytarabine via subcutaneous route. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1990; 120(15): 548-52.
58. Munshi NC, Tricot GJ. Single weekly cytosine arabinoside and oral 6-thioguanine in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology* 1997; 74(3): 111-115.
59. Chu E, DeVita VT, Eds. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual (2008).
60. McEvoy GK, Ed. Cytarabine (Cytosine Arabinoside). Handbook on Injectable Drugs, 14<sup>th</sup> Edition (2007), American Society of Health System Pharmacists, USA.
61. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41:1802-6.
62. McEvoy GK, Ed. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information (2008), American Society of Health System Pharmacists, USA.
63. Berkowitz FE, Wehde S, Ngwenya ET, et al. Anaphylactic shock due to cytarabine in a leukemic child. *Am J Dis Child* 1987; 141:1000-1001.
64. Rassiga AL, Schwartz HJ, Forman WB, et al. Cytarabine-induced anaphylaxis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 425-426.
65. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, et al. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:617-621.
66. Gressel MG, Tomsak RL. Keratitis from high dose intravenous cytarabine. *Lancet* 1982: 273.
67. Rudnick SA, Cadman ED, Capizzi RL, et al. High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. *Cancer* 1979; 44:1189-1193.
68. Lincoff A, Gollaher C. Cytarabine: A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet. Safety and Risk Management. Pfizer Inc. May 2008.

69. Andersson BS, Luna MA, Yee C, et al. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. *Cancer* 1990;65:1079-84.
70. Broun ER, Tricot G, Akard L, et al. Treatment of refractory lymphoma with high dose cytarabine, cyclophosphamide and either TBI or VP-16 followed by autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:341-344.
71. Kantar M, Cetingul N, Oniz H, et al. Skin toxicity after administration of low-dose cytarabine. *Med PediatrOncol* 1999; 33(4):420-421.
72. Graves T & Hooks MA. Drug-induced toxicities associated with high-dose cytosine arabinoside infusions. *Pharmacotherapy* 1989; 9:23-28.
73. Tebbi CK, Krischer J, Fernbach DJ, et al. Toxicity of high-dose cytosine arabinoside in the treatment of advanced childhood tumors resistant to conventional therapy: A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 1990; 66(10):2064-2067.
74. McBride CE, Yavorski RT, & Moses FM. Acute pancreatitis associated with continuous infusion cytarabine therapy. A Case Report. *Cancer* 1996; 77:2588-2591.
75. Tobias JS, Bloom HJG. Doxorubicin in Pregnancy. *The Lancet* 1980; 776.
76. Manoharan A, Leyden MJ. Acute non-lymphocytic leukaemia in the third trimester of pregnancy. *Aust NZ J Med* 1979; 9:71-74.
77. Moreno H, Castleberry RP, McCann WP. Cytosine arabinoside and 6-thioguanine in the treatment of childhood acute myeloblastic leukemia. *Cancer* 1977; 40:998-1004.
78. Sears HF, Reid J. Granulocytic sarcoma. *Cancer* 1976; 37:1808-13.
79. Pawliger DF, McLean FW, Noyes WD. Normal fetus after cytosine arabinoside therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74:1012.
80. Newcomb M, Balducci L, Thigpen JT, Morrison FS. Acute leukemia in pregnancy: Successful delivery after cytarabine and doxorubicin. *JAMA* 1978; 239:2691-92.
81. Raich PC, Curet LB. Treatment of acute leukemia during pregnancy. *Cancer* 1975; 36:861-862.
82. Durie BG & Giles HR. Successful treatment of acute leukemia during pregnancy: Combination therapy in the third trimester. *Arch Intern Med* 1977; 137:90-91.
83. Taylor G & Blom J. Acute leukemia during pregnancy. *South Med J* 1980; 73:1314-15.

84. Maurer LH, Forcier RJ, & McIntyre OR. Fetal group C trisomy after cytosine arabinoside and thioguanine. *Ann Intern Med* 1971; 75:809-810.
85. Glantz JC. Reproductive toxicology of alkylating agents. *ObstetGynecol* 1994; 49:709-715.
86. Doll DC, Ringenberg QS, & Yarbro JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 148:2058-2064.
87. Powell BL, Zekan PJ, Muss HB, et al. Ara-C syndrome during low-dose continuous infusion therapy. *Med PediatrOncol* 1986; 14:310-312.
88. Martindale On-Line – The Complete Drug Reference – Cytarabine Monograph. 2008.
89. Woods T, Vidarsson B, Mosher D, et al. Transient effusive-constrictive pericarditis due to chemotherapy. *ClinCardiol* 1999; 22(4):316-318.
90. Hermans C, Straetmans N, Michaux J-L, et al. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol* 1997; 75(1-2):55- 57.
91. Gillis S, Dann EJ, Ilan Y, Ginzburg M. Pericarditis associated with high-dose cytarabine therapy for acute myeloblastic leukemia: a rare complication of therapy. *Leuk Lymphoma* 1992; 6:525-526.
92. Vaickus L & Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. *ArchIntern Med* 1984; 144(9):1868-1869.
93. Tanaka M, Kanamori H, Yamaji S, et al. Low-dose cytarabine-induced hepatic and renal dysfunction in a patient with myelodysplastic syndrome. *Anticancer Drugs* 1999; 10(3):289-291.
94. Cytarabine Injection 20 mg/mL and 100 mg/mL. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-8100-00-00. January 2006.
95. Cytosar Freeze-dried Powder for Injection 100 mg. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-810-00-00. May 2006.
96. Cytosar Freeze-dried Powder for Injection 500 mg. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-810-00-00. December 2007.
97. Cytosar Freeze-dried Powder for Injection 1 g. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-810-00-00. January 2008.
98. Cytosar Freeze-dried Powder for Injection 2g. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-810-00-00. May 2006.

99. Clinical Overview: A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet (To Update Drug Incompatibilities), March 2010.
100. 2.5. Clinical Overview, August-2011.
101. 2.5. Clinical Overview: A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Cytarabine Core Data Sheet (addition of ADR palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome and inclusion of ADR frequency categories), July 2013.
102. 2.5 Clinical Overview: To Support Updates to Sections 4.4 and 4.5 of the Cytarabine Core Data Sheet, October 2013.
103. 2.5 Clinical Overview: Addition of Benzyl Alcohol Excipient Warnings to the Cytarabine Core Data Sheet, November 2013.
104. 2.5 Clinical Overview: Benzyl Alcohol Excipient Warning Update to Cytarabine CDS, October 2015.
105. Pizzuto, J et al, Treatment of Acute Leukemia During Pregnancy: Presentation of Nine Cases. Cancer Treat Rep 64:679-683, 1980.
106. Module 2.5, Clinical Overview: Dose Clarification for Intrathecal Combination Therapy with Methotrexate and Cytarabine February 2016.
107. Module 2.5, Clinical Overview: Cytarabine To Support a Cytarabine Label Update to Add Sinus Bradycardia as an Adverse Drug Reaction, May 2017.