

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cytarabine Fresenius Kabi 100 mg/ml solution injectable ou pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 100 mg de cytarabine.

Chaque flacon de 1 ml contient 100 mg de cytarabine.

Chaque flacon de 5 ml contient 500 mg de cytarabine.

Chaque flacon de 10 ml contient 1 g de cytarabine.

Chaque flacon de 20 ml contient 2 g de cytarabine.

#### Excipients :

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection ou perfusion.

Solution transparente et incolore.

pH 7,0 – 9,5

Osmolarité : 250 à 400 mOsm/l

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Cytotoxique. Traitement d'induction de rémission des leucémies aiguës myéloblastiques chez l'adulte et pour le traitement d'autres types de leucémies aiguës chez l'adulte et l'enfant.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Injection ou perfusion intraveineuse ou injection sous-cutanée.

Les recommandations qui peuvent être fournies ne sont que générales puisque les leucémies aiguës sont presque exclusivement traitées par des associations de cytostatiques.

Les recommandations posologiques peuvent être converties de celles relatives au poids corporel à celles relatives à la surface corporelle au moyen des nomogrammes, tels qu'ils sont présentés dans Documenta Geigy.

#### 1) Traitement d'induction d'une rémission : Adultes

##### a) Traitement continu :

i) En injection rapide, l'administration de 2 mg/kg/jour constitue une dose initiale de prédilection. Le traitement doit être administré pendant 10 jours, avec un contrôle quotidien des numérations sanguines. En absence d'effet antileucémique et de toxicité apparente, il est possible d'augmenter la posologie à 4 mg/kg/jour et de maintenir ce traitement jusqu'à l'apparition d'une réponse thérapeutique ou d'une toxicité. Presque tous les patients peuvent être traités à ces doses jusqu'à l'apparition d'une toxicité.

ii) Une dose de 0,5 à 1,0 mg/kg/jour peut être administrée en perfusion sur 24 heures mais les résultats des perfusions d'une heure ont été satisfaisants chez la majorité des patients. Au bout de 10 jours, cette dose journalière initiale peut être augmentée à 2 mg/kg/jour en fonction de la toxicité. Il convient de poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition d'une toxicité ou d'une rémission.

#### **b) Traitement intermittent :**

Une dose de 3 à 5 mg/kg/jour est administrée par voie intraveineuse tous les jours pendant cinq jours consécutifs. Après une période de repos de deux à neuf jours, un autre cycle de traitement est administré. Il convient de poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition d'une toxicité ou d'une réponse thérapeutique.

Les premiers signes montrant l'amélioration médullaire surviennent entre 7 et 64 jours (moyenne 28 jours) après le début du traitement.

En général, si un patient ne présente ni toxicité ni rémission après un essai thérapeutique correctement mené, il est recommandé d'être prudent lors d'administrations à doses plus fortes. Les patients semblent mieux tolérer les doses plus fortes si elles sont administrées par injection intraveineuse rapide plutôt qu'en injection lente. Cette différence est due au métabolisme rapide de la cytarabine et à la durée d'action donc plus courte de la dose élevée.

#### **2) Traitement d'entretien :**

Les rémissions induites par la cytarabine ou d'autres médicaments peuvent être entretenues par l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de cytarabine à la dose de **1 mg/kg** une ou deux fois par semaine.

#### **Population pédiatrique :**

Les enfants semblent tolérer des doses plus élevées que les adultes et, quand les gammes posologiques sont citées, les enfants doivent recevoir la dose plus élevée et, les adultes, la plus basse.

#### **Patients avec une dysfonctionnement hépatique ou rénale :**

Patients avec une dysfonctionnement hépatique ou rénale : la dose doit être réduite (voir rubrique 4.4). La cytarabine peut être dialysée. C'est pourquoi, la cytarabine ne doit pas être administrée juste avant ou après une dialyse.

#### **Sujets âgés :**

On ne dispose d'aucune information suggérant qu'un changement de posologie soit justifié chez les personnes âgées. Néanmoins, le patient âgé ne tolérant pas de toxicité médicamenteuse au même titre que le patient plus jeune, une attention particulière doit donc être accordée à la leucopénie, la thrombocytopénie et l'anémie d'origine médicamenteuse, avec instauration d'un traitement de soutien s'il est indiqué.

#### **4.3 Contre-indications**

- Le traitement par la cytarabine ne doit pas être envisagé chez les patients présentant une myélosuppression iatrogène préexistante, à moins que le clinicien estime que cette gestion offre l'alternative la plus prometteuse pour le patient. Cytarabine ne doit pas être utilisé dans le traitement des maladies non malignes, à l'exception de l'immunosuppression.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Encéphalopathies toxiques dégénératives, particulièrement après l'utilisation de méthotrexate ou un traitement par radiation ionisante.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Généralités : l'usage de la cytarabine doit être réservé aux médecins expérimentés en chimiothérapie du cancer.

**Mises en garde :**

*Effets hématologiques* : Cytarabine est un myélosuppresseur puissant ; la gravité de cette suppression dépend de la dose du médicament et du programme d'administration. Le traitement doit être instauré avec prudence chez les patients ayant une myélosuppression iatrogène préexistante. Les patients recevant ce médicament doivent être sous étroite surveillance médicale et, au cours du traitement d'induction, doivent avoir quotidiennement une numération leucocytaire, plaquettaire et d'hémoglobine. Des myélogrammes doivent être effectués fréquemment après la disparition des blastes de la circulation sanguine périphérique.

Le principal effet toxique de la cytarabine est la myélosuppression avec leucopénie, thrombocytopénie, anémie, mégalo blastose et réduction des réticulocytes. Une toxicité moins sévère comprend des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales, une ulcération buccale et un dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.8).

Après 5 jours de perfusions constantes ou d'injections aiguës de 50 mg/m<sup>2</sup> à 600 mg/m<sup>2</sup>, une dépression leucocytaire succède à un traitement biphasique. Indépendamment de la numération initiale, du niveau de dosage ou du programme, il y a une baisse initiale à partir des 24 premières heures avec un nadir aux jours 7-9. Elle est suivie par une brève augmentation qui culmine autour du douzième jour. Une seconde baisse plus profonde atteint le nadir aux jours 15-24. Ensuite, il y a une augmentation rapide qui dépasse la ligne de base dans les 10 jours suivants. La dépression plaquettaire est perceptible à 5 jours avec une dépression maximale survenant entre les jours 12-15. Au-delà, une augmentation rapide au-dessus de la ligne de base se produit dans les 10 jours suivants.

Il importe d'avoir à sa disposition toutes les équipements nécessaires pour la prise en charge des complications, possiblement fatales, de la myélosuppression (infections résultant d'une granulocytopénie et de diminutions des défenses de l'organisme, et hémorragies secondaires à la thrombocytopénie).

Des réactions anaphylactiques ont été observées avec le traitement par cytarabine. Un cas d'anaphylaxie ayant abouti à un arrêt cardiopulmonaire et une réanimation cardiorespiratoire indispensable a été décrit. Ce cas s'est produit immédiatement après l'administration intraveineuse de cytarabine (voir rubrique 4.8).

*Schémas à doses élevées* : des réactions indésirables neurologiques, gastro-intestinales et pulmonaires sévères et parfois fatales (différentes de celles observées avec le traitement par Cytarabine à doses conventionnelles) ont été rapportées après des schémas thérapeutiques expérimentaux d'administration de Cytarabine à doses élevées (2-3 g/m<sup>2</sup>). Ces réactions incluent une toxicité cornéenne réversible, des troubles cérébraux et cérébelleux, généralement réversibles, une somnolence, des convulsions, des ulcérations gastro-intestinales sévères, y compris une pneumatose kystique intestinale, conduisant à une péritonite, une septicémie et des abcès hépatiques, et un œdème pulmonaire (voir rubrique 4.8).

La cytarabine est carcinogène chez l'animal. La possibilité d'un effet similaire doit être gardée en mémoire lors de la planification du traitement à long terme chez un patient.

**Précautions d'emploi :**

Les patients recevant Cytarabine doivent être étroitement surveillés. Des numérations plaquettaires, leucocytaires et d'hémoglobine fréquentes sont impératives. Le traitement doit être suspendu ou modifié lorsque la myélosuppression induite par le médicament a fait chuter le nombre de plaquettes inférieur à 50 000 ou le nombre de granulocytes polymorphonucléaires inférieur à 1 000 par mm<sup>3</sup>. Le nombre d'éléments figurés dans le sang périphérique peut continuer à diminuer après l'arrêt du médicament et atteindre des valeurs plus faibles après 12 à 24 jours d'arrêt du traitement. Le cas échéant, le traitement peut être repris dès l'apparition de signes certains de récupération médullaire (sur des myélogrammes successifs). En cas d'arrêt du traitement jusqu'à la "normalisation" des valeurs de l'hémo gramme, le patient risque d'échapper à tout contrôle thérapeutique.

Des neuropathies périphériques motrices et sensitives après un traitement de consolidation à fortes doses de cytarabine, de daunorubicine, et d'asparaginase ont été observées chez des patients adultes souffrant de leucémie aiguë non lymphoblastique.

Les patients traités par de fortes doses de cytarabine doivent faire l'objet d'une surveillance pour vérifier l'absence d'apparition de neuropathies car une adaptation du schéma thérapeutique et de la posologie peut être nécessaire pour éviter des troubles neurologiques irréversibles.

Une toxicité pulmonaire sévère et parfois fatale, un syndrome de détresse pulmonaire et un œdème pulmonaire ont été observés après l'administration de fortes doses expérimentales de cytarabine.

L'administration intraveineuse rapide de cytarabine provoque souvent des nausées, ainsi que des vomissements plusieurs heures après. Ce problème semble être moins sévère si le médicament est administré en perfusion.

*Schémas à doses conventionnelles* : des patients traités par la cytarabine à doses conventionnelles en association à d'autres médicaments ont présenté une sensibilité douloureuse de l'abdomen (péritonite) et une colite guaiac positive, avec une neutropénie et une thrombocytopénie concomitantes. Ces patients étaient répondeurs au traitement médical non chirurgical.

Une paralysie ascendante progressive différée, mortelle, a été décrite chez des enfants atteints de LAM après l'administration intrathécale et intraveineuse de cytarabine à des doses conventionnelles en association à d'autres médicaments.

*Fonction hépatique et/ou rénale* : le foie humain détoxifie apparemment une fraction importante d'une dose administrée de cytarabine. En particulier, les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent avoir un risque plus élevé de toxicité pour le SNC après un traitement à dose élevée de cytarabine. Utilisez le médicament avec prudence et à dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Des contrôles périodiques du myélogramme et des fonctions hépatique et rénale doivent être instaurés chez les patients recevant un traitement par cytarabine.

*Neurologiques* : des cas de réactions neurologiques indésirables sévères allant des maux de tête à la paralysie, le coma et des épisodes du type attaque d'apoplexie ont été rapportés principalement chez les jeunes et les adolescents ayant reçu de la cytarabine par voie intraveineuse en association avec le méthotrexate par voie intrathécale.

L'innocuité de ce médicament chez le nourrisson n'est pas établie.

*Syndrome de lyse tumorale* : comme les autres médicaments cytotoxiques, la cytarabine est susceptible d'induire une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules cancéreuses. Le médecin devra surveiller l'uricémie du patient et être prêt à recourir aux mesures pharmacologiques et de soutien nécessaires pour maîtriser ce problème.

*Pancréatite* : des cas de pancréatite ont été observés avec l'induction de cytarabine.

Effets immunosuppresseurs/Augmentation de la sensibilité aux infections.

L'administration de vaccins vivants ou vivants-atténués chez les patients immunodéprimés suite à une chimiothérapie, notamment par la cytarabine, peut aboutir à des infections graves ou fatales. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant un traitement par cytarabine. En revanche, il est possible d'utiliser des vaccins tués ou inactivés mais la réponse à ces vaccins est susceptible d'être diminuée.

Fortes doses : le risque d'effets neurologiques est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de traitement neurologique comme une chimiothérapie intrathécale ou une radiothérapie.

Des cas de cardiomyopathie entraînant la mort ont été observés après un traitement expérimental par cytarabine à fortes doses en association au cyclophosphamide dans le cadre de la préparation à une greffe de moelle osseuse. Cela peut dépendre du schéma.

### **Sodium**

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**5-Fluorocytosine :** Il est déconseillé d'administrer de la 5-Fluorocytosine avec Cytarabine car l'efficacité thérapeutique de la 5-Fluorocytosine est diminuée pendant ce type de thérapie.

**Digoxine :** Des diminutions réversibles des concentrations plasmatiques de digoxine à l'équilibre et de l'excrétion rénale des glycosides ont été observées chez les patients recevant un traitement par bêta-acétyldigoxine et une chimiothérapie contenant du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone avec ou sans Cytarabine ou procarbazine. Les concentrations plasmatiques de digitoxine à l'équilibre ne semblent pas être modifiées. Par conséquent, la surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est indiquée chez les patients recevant des associations de chimiothérapies similaires. L'utilisation de digitoxine chez ces patients peut être considérée comme une alternative.

**Gentamicine :** Une étude *in vitro* évaluant les interactions entre la gentamicine et Cytarabine a montré un antagonisme lié à Cytarabine sur la sensibilité aux souches *K. pneumoniae*. Chez les patients sous Cytarabine traités également par gentamicine pour une infection à *K. pneumoniae*, l'absence de réponse thérapeutique rapide peut indiquer la nécessité de réévaluer l'antibiothérapie.

**Méthotrexate :** l'administration intraveineuse de cytarabine de manière concomitante avec le méthotrexate par voie intrathécale peut augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques sévères comme les céphalées, la paralysie, le coma et des épisodes d'attaque d'apoplexie (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse :**

La cytarabine est tératogène chez certaines espèces animales. L'utilisation de cytarabine chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doit être envisagée qu'après une prise en considération soigneuse des bénéfices et risques potentiels.

En raison du risque d'anomalies lié à un traitement cytotoxique, particulièrement pendant le premier trimestre, une patiente qui est ou qui peut devenir enceinte alors qu'elle est sous cytarabine doit être informée du risque potentiel pour le fœtus et du bien-fondé d'une poursuite de la grossesse. Il y a un risque certain mais ce dernier est considérablement réduit si le traitement débute au cours du deuxième ou du troisième trimestre. Bien que les nourrissons normaux soient nés de patientes traitées dans les trois trimestres de la grossesse, le suivi de ces nourrissons est souhaitable.

### **Allaitement :**

Ce produit ne doit pas être administré aux patientes qui allaitent.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et, vu le risque de réactions indésirables sévères que peut causer la cytarabine chez le nourrisson, il convient de décider, soit d'interrompre l'allaitement, ou d'arrêter le médicament et ce, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### **Fertilité :**

Aucune étude formelle de la fertilité n'a été rapportée mais des anomalies de la tête des spermatozoïdes ont été observées chez des souris traitées par la cytarabine.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Cytarabine n'a pas d'effet sur la fonction intellectuelle ou la performance psychomotrice. .

Toutefois, les patients sous chimiothérapie sont susceptibles de présenter une diminution de leurs capacités à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ils doivent être avertis de cette possibilité et avoir pour consigne d'éviter ces tâches dans ce cas.

#### 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité (voir aussi rubrique 4.4)

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent : nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, éruptions cutanées, anorexie, inflammation ou ulcération orale et anale, et dysfonctionnement hépatique.

Troubles hématologiques et lymphatiques :

Comme la cytarabine est un myélosuppresseur, anémie, leucopénie, thrombocytopenie, mégalo blastose et réduction des réticulocytes peuvent être la conséquence de son administration. La sévérité de ces réactions dépend de la dose et du schéma thérapeutique. On peut s'attendre à des modifications cellulaires d'ordre morphologique dans les frottis médullaire et périphérique.

Infections et infestations :

Infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires ou saprophytes en tout lieu de l'organisme peuvent être associées à l'utilisation de la cytarabine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs après l'administration de doses immunosuppressives qui affectent l'immunité à médiation cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être bénignes mais aussi graves et parfois mortelles.

Troubles des tissus musculo-squelettiques et conjonctifs :

Un syndrome de la cytarabine a été décrit. Il se caractérise par de la fièvre, des myalgies, des douleurs osseuses, des douleurs thoraciques occasionnelles, une éruption cutanée maculo-papuleuse, une conjonctivite et un malaise. Il survient habituellement 6 à 12 heures après l'administration du médicament. Les corticostéroïdes se sont avérés efficaces dans le traitement ou la prévention de ce syndrome. Si les symptômes du syndrome sont suffisamment graves pour justifier un traitement, il convient d'envisager les corticostéroïdes ainsi que la poursuite du traitement par la cytarabine.

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes MedDRA et par ordre de fréquence.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<b>Tableau des réactions indésirables</b>	
<b>Infections et infestations :</b>	
Très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Cellulite au site d'injection, abcès hépatique
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques :</b>	
Très fréquent	Insuffisance médullaire, thrombocytopenie, anémie, anémie mégalo blastique, leucopénie, baisse de la numération réticulocytaire

<b>Troubles du système immunitaire :</b>	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels :</b>	
Fréquence indéterminée	Baisse de l'appétit
<b>Troubles du système nerveux :</b>	
Fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, vertiges, céphalées
<b>Troubles oculaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Conjunctivite <sup>b</sup>
<b>Troubles cardiaques :</b>	
Fréquence indéterminée	Péricardite, bradycardie sinusale
<b>Troubles vasculaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	
Fréquence indéterminée	Dyspnée, douleurs oropharyngées
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	
Très fréquent	Stomatite, ulcération buccale, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales
Fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère œsophagien, œsophagite
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	
Très fréquent	Fonction hépatique anormale
Fréquence indéterminée	Jaunisse
<b>Troubles des tissus cutanées et sous-cutanés</b>	
Très fréquent	Alopécie, rash
Fréquente	Ulcère cutané
Fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides
<b>Troubles des tissus musculo-squelettiques, conjonctifs et osseux :</b>	
Très fréquent	Syndrome de la cytarabine
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b>	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquence indéterminée	Douleurs thoraciques, réaction au site d'injection <sup>c</sup>
<b>Investigations :</b>	
Très fréquent	Résultats anormaux de la biopsie médullaire et des frottis sanguins
<sup>a</sup> peuvent être bénignes mais aussi graves et parfois mortelles	
<sup>b</sup> peut se produire avec des éruptions cutanées et peut être hémorragique avec un traitement à haute dose	
<sup>c</sup> douleur et inflammation au site d'injection sous-cutané	

Les effets indésirables dus à un traitement par cytarabine à fortes doses (voir rubrique 4.4) sont les suivants :

<b>Tableau des réactions indésirables (traitement à doses élevées)</b>	
<b>Infections et infestations :</b>	
Fréquence indéterminée	Abcès hépatique, septicémie
<b>Troubles psychiatriques :</b>	
Fréquence indéterminée	Changement de personnalité <sup>a</sup>
<b>Troubles du système nerveux :</b>	
Très fréquent	Troubles cérébraux, troubles cérébelleux, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, convulsions, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitive périphérique
<b>Troubles oculaires :</b>	
Très fréquent	Troubles cornéens
<b>Troubles cardiaques :</b>	
Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie <sup>b</sup>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	
Très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	
Fréquente	Colite nécrosante
Fréquence indéterminée	Nécrose gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, pneumatose intestinale péritonite
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Lésions hépatiques, hyperbilirubinémie
<b>Troubles des tissus cutanées et sous-cutanés</b>	
Fréquente	Exfoliation de la peau,
<sup>a</sup> Le changement de personnalité a été signalé en association avec un dysfonctionnement cérébral et cérébelleux.	
<sup>b</sup> Suivie de la mort	

#### *Autres effets indésirables*

Une pneumopathie interstitielle diffuse sans cause apparente, qui serait liée à la cytarabine a été signalée chez des patients traités par des doses intermédiaires expérimentales de cytarabine (1 g/mm<sup>2</sup>) avec et sans autres agents hémothérapeutiques (méta-AMSA, daunorubicine, VP-16).

Un syndrome de détresse respiratoire soudaine, évoluant rapidement en œdème pulmonaire et en cardiomégalie radiologiquement prononcée a été rapporté après un traitement à haute dose expérimentale avec la cytarabine utilisée dans le traitement de la rechute de leucémie ; une issue fatale a été rapportée.

### ***Toxicité neurologique :***

Après l'administration de fortes doses de cytarabine, une toxicité neurologique apparaît chez 8 à 37% des patients traités et peut se manifester par des symptômes cérébraux ou cérébelleux, des troubles de la personnalité, des troubles de la vigilance, une dysarthrie, une ataxie, des tremblements, un nystagmus, des céphalées, une confusion, une somnolence, des sensations vertigineuses, un coma, des convulsions, etc. L'incidence chez le sujet âgé (> 55 ans) peut être encore plus élevée. Les autres facteurs prédisposants sont l'insuffisance hépatique ou rénale, des antécédents de traitement du SNC (par exemple, radiothérapie) et l'alcoolisme. Les troubles neurologiques sont généralement réversibles.

Le risque de toxicité neurologique augmente si le traitement par cytarabine – administré par voie I.V. à fortes doses – est associé à un autre traitement toxique pour le SNC, comme une radiothérapie ou un traitement à doses élevées.

### ***Toxicité gastro-intestinale :***

Des réactions plus sévères peuvent apparaître en plus des autres symptômes fréquents, particulièrement après l'administration de fortes doses de cytarabine. Une perforation ou une nécrose intestinale avec un iléus et une péritonite ont été observées.

Des abcès hépatiques, une hépatomégalie, un syndrome de Budd-Chiari (thrombose veineuse hépatique) et une pancréatite ont été décrits après un traitement à hautes doses de cytarabine.

#### **Autres**

Après un traitement par cytarabine à dose élevée, une rhabdomyolyse, ménorrhée et azoospermie ont été observées.

#### **Utilisation de la voie intrathécale**

L'usage de la voie intrathécale pour administrer la cytarabine n'est pas recommandé ; les effets secondaires suivants ont été rapportés avec une telle utilisation. Réactions systémiques attendues : myéлоdépression, nausées, vomissements. Occasionnellement, une sévère toxicité de la moelle épinière se traduisant même par une quadriplégie et la paralysie, une encéphalopathie nécosante avec ou sans convulsions, la cécité et d'autres neurotoxicités isolées ont été signalées.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La prise en charge recommandée en cas de surdosage inclut l'arrêt du traitement, suivi d'un traitement de la myélosuppression qui s'ensuit, par transfusions de sang ou de plaquettes et l'administration d'une antibiothérapie. Des doses de 4,5 g/m<sup>2</sup> en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures pour 12 doses ont provoqué une augmentation inacceptable de la toxicité irréversible du SNC et la mort.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antimétabolites, analogues de la pyrimidine  
Code ATC : L01BC01

La cytarabine, analogue nucléosidique de la pyrimidine, est un agent antinéoplasique qui inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique. Elle a également des propriétés antivirales et immunosuppressives. Des études détaillées sur le mécanisme de la cytotoxicité *in vitro* suggèrent que la principale action de la cytarabine est d'inhiber la synthèse de la désoxycytidine, mais une inhibition des kinases cytidyliques et l'intercalation du produit dans les acides nucléiques pourraient jouer un rôle dans ses effets cytostatiques et cytocides.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La cytarabine est désaminée en ARA-U (arabinofuranosyl uracile) dans le foie et les reins. Après administration intraveineuse chez l'homme, seulement 5,8 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine en 12 à 24 heures et 90 % de la dose sont excrétés sous forme de produit désaminé. La cytarabine semble être métabolisée rapidement, principalement dans le foie et peut-être dans les reins. Après l'administration intraveineuse de fortes doses, les concentrations sanguines diminuent pour devenir indétectables en 15 minutes chez la plupart des patients. Chez certains patients, les concentrations circulantes du médicament ne peuvent déjà plus être mesurées 5 minutes après l'injection.

La demi-vie du médicament est de 10 minutes.

Par comparaison avec la cinétique de la cytarabine à doses conventionnelles, les fortes doses produisent un pic 200 fois plus élevé. Le pic d'apparition de l'ARA-U (métabolite inactif), avec les fortes doses, n'apparaît qu'au bout de 15 minutes. La clairance rénale est plus lente avec les fortes doses qu'avec les doses conventionnelles. Après l'administration d'une forte dose de 1 à 3 g/m<sup>2</sup> de cytarabine en perfusion intraveineuse, les concentrations de la cytarabine dans le liquide céphalorachidien sont d'environ 100 à 300 nanogrammes/ml.

La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 20 à 60 minutes après injection sous-cutanée. Le pic plasmatique est alors significativement inférieur à celui observé lorsque la même dose est injectée par voie intraveineuse.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

La cytarabine est embryotoxique et tératogène lorsqu'elle est administrée à des rongeurs pendant la période de l'organogenèse à des doses cliniquement pertinentes. Il a été signalé que la cytarabine provoque une toxicité du développement, y compris des lésions du cerveau en développement lorsqu'elle est administrée pendant la période péri- et postnatale.

La cytarabine est mutagène et clastogène et produit des transformations malignes des cellules de rongeurs *in vitro*.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Les solutions de Cytarabine sont incompatibles avec différents médicaments, notamment : carbénicilline sodique, céphalothine sodique, fluorouracile, sulfate de gentamicine, héparine sodique, succinate d'hydrocortisone sodique, insuline normale, succinate de méthylprednisolone sodique,

nafacilline sodique, oxacilline sodique, pénicilline G sodique (benzylpénicilline), méthotrexate, prednisolone succinate.

Toutefois, l'incompatibilité dépend de plusieurs facteurs (par exemple, concentrations du médicament, diluants spécifiques utilisés, pH résultant, température). Pour des informations plus spécifiques relatives à la compatibilité, il convient de se reporter à des références spécialisées.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

#### **Après la première ouverture :**

Après la première ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

#### **Durée de conservation après dilution :**

**Après dilution**, la stabilité physico-chimique est de 8 jours à une température inférieure à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température de 2-8°C, sauf si la dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température entre 15°C et 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture du flacon et après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Pour 1 ml :

Solution injectable en flacon de 2 ml en verre incolore de type I fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle serti d'une capsule en aluminium avec opercule d'inviolabilité de couleur verte.

Pour 5 ml :

Solution injectable en flacon de 5 ml en verre incolore de type I fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle serti d'une capsule en aluminium avec opercule d'inviolabilité de couleur bleue.

Pour 10 ml :

Solution injectable en flacon de 10 ml en verre incolore de type I fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle serti d'une capsule en aluminium avec opercule d'inviolabilité de couleur rouge.

Pour 20 ml :

Solution injectable en flacon de 20 ml en verre incolore de type I fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle serti d'une capsule en aluminium avec opercule d'inviolabilité de couleur jaune.

La boîte contient 1 flacon de respectivement 1 ml, 5 ml, 10 ml et 20 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

À usage unique exclusivement.

Cytarabine est uniquement destiné à une utilisation intraveineuse ou sous-cutanée.

La solution diluée doit être claire, incolore et dépourvue de particules visibles.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules visibles ou d'une coloration, avant toute administration, lorsque la solution et son conditionnement le permettent.

Si la solution semble colorée ou contient des particules visibles, elle doit être jetée.

Le Cytarabine injection peut être diluée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, une solution de glucose pour perfusion intraveineuse (5% m/v) ou une solution de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (0,9% m/v).

L'étude de compatibilité des liquides de dilution a été effectuée dans des poches à perfusion en polyoléfine.

La concentration à laquelle la stabilité physico-chimique de la cytarabine a été démontrée est de 0,04 - 4 mg/ml.

**Si la cristallisation est observée suite à une exposition à des températures basses, les cristaux peuvent être dissous en réchauffant le produit à 55°C pendant 30 minutes en l'agitant de manière adéquate. Laisser refroidir le produit jusqu'à la température ambiante avant de l'utiliser.**

Après l'ouverture, le contenu de chaque flacon doit être utilisé immédiatement et ne doit pas être conservé.

Les liquides de perfusion contenant de la cytarabine doivent être utilisés immédiatement.

### **Directives relatives à la manipulation des produits cytotoxiques**

#### **Administration :**

Ce produit doit être administré par ou sous la surveillance directe d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques anticancéreux.

#### **Préparation (Instructions) :**

1. La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule.
2. Les manipulations comme la dilution et le transfert dans des seringues doivent uniquement être réalisées dans les zones de préparation réservées à cet usage.
3. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment des vêtements, des gants et des masques oculaires de protection.
4. Il est déconseillé aux femmes enceintes de manipuler des agents chimiothérapeutiques.

#### **Contamination :**

- (a) En cas de contact avec la peau ou les yeux, la zone touchée doit être lavée abondamment avec de l'eau ou du sérum physiologique normal. Une crème douce peut être utilisée pour traiter la sensation transitoire de picotement de la peau. En cas d'atteinte oculaire, il convient de demander un avis médical.

- (b) En cas de projection accidentelle, les opérateurs doivent mettre des gants et essuyer le liquide renversé à l'aide d'une éponge conservée dans cette zone à cet unique dessein. Rincer la zone deux fois à l'eau. Mettre toutes les solutions et les éponges dans un sac en plastique et bien le refermer.

**Elimination :**

Les seringues, conteneurs, matériaux absorbants, solutions et tout autre matériel contaminé doivent être placés dans un sac en plastique épais ou tout autre récipient imperméable et incinérés à 1 100 °C. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Fresenius Kabi NV  
Brandekensweg 9  
2627 Schelle

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE422405 (100 mg/1 ml)  
BE422414 (500 mg/5 ml)  
BE422423 (1 g/10 ml)  
BE422432 (2 g/20 ml)

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14/06/2012

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 01/ 2021