

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml, solution injectable  
Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml, solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1000 mg ou 2000 mg de cytarabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Leucémies aigs de l'adulte et de l'enfant, lymphomes non hodgkiniens (dans ce cas une polychimiothérapie est indispensable).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de la cytarabine doit s'effectuer en milieu hospitalier afin d'assurer les indispensables contrôles cliniques et de laboratoire.

##### *a. Pour induire la rémission:*

100-200mg/m<sup>2</sup>/jour, sous forme d'une injection rapide répartie en 2 doses ou 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion I.V.

La durée du traitement dépendra des résultats cliniques et morphologiques (moelle osseuse). L'apparition d'une hypoplasie médullaire peut être considérée comme une tolérance limite.

Avant de répéter un cycle thérapeutique, une pause d'au moins 15 jours devrait être respectée afin de permettre une récupération médullaire.

Des cycles de consolidation seront souvent instaurés avec durée de traitement réduite.

Pour induire une rémission en cas de leucémie réfractaire:

2 à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 h pendant 4 à 6 jours sous forme d'une perfusion de 1 à 3 h.

##### *b. Maintien de la rémission:*

75-100 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours 1 fois par mois ou 1 jour par semaine.

##### *c. SNC*

10-30 mg/m<sup>2</sup> par voie intrathécale 3 fois par semaine.

##### *d. Lymphomes non hodgkiniens*

Ceux-ci sont normalement traités par une polychimiothérapie.

La cytarabine peut être administré par voie I.V., I.M., S.C. et intrathécale, ainsi qu'en perfusion continue. La solution de perfusion peut être préparée à l'aide d'une solution de NaCl 0,9% ou dextrose 5%. La cytarabine peut être administré directement à l'aide d'une pompe à perfusion. La voie I.M. ou S.C. est généralement réservée au traitement de maintien de la rémission. L'injection intracutanée doit être évitée à cause du risque d'. Les sont à usage unique exclusivement.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Anémie, leucopénie et thrombocytopénie d'étiologie non maligne (p. ex. aplasie médullaire), sauf si le médecin estime que ce traitement constitue l'alternative la plus prometteuse pour le patient.

Encéphalites dégénératives et toxiques, surtout après l'utilisation de méthotrexate ou d'un traitement par rayons ionisants.

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

*Généralités* : L'utilisation de cytarabine devrait être limitée aux médecins expérimentés en chimiothérapie anticancéreuse.

Pour le traitement d'induction, les patients devraient être traités dans un institut équipé d'un laboratoire et disposant de moyens suffisants pour contrôler la tolérance du médicament, et en cas de toxicité pour protéger et traiter le patient. Les effets toxiques les plus graves de cytarabine sont une myélosuppression avec leucopénie, thrombocytopénie et anémie. Des effets toxiques moins graves sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la douleur abdominale, une ulcération buccale et un dysfonctionnement hépatique.

Le médecin doit évaluer le bénéfice possible pour le patient et les effets toxiques connus de ce médicament avant de conseiller un traitement à la cytarabine. Avant d'effectuer cette évaluation ou avant de commencer le traitement, le médecin doit prendre connaissance du texte suivant.

*Effets hématologiques* : La cytarabine est un puissant myélosuppresseur ; la gravité dépend de la dose du médicament et du schéma d'administration. Le traitement doit être entamé avec prudence chez les patients présentant une inhibition préexistante et médicamenteuse de l'activité de la moelle osseuse. Les patients recevant ce médicament doivent rester sous contrôle strict et doivent subir quotidiennement, pendant le traitement d'induction, des numérations plaquettaires et leucocytaires. Les examens de la moelle osseuse doivent être effectués fréquemment après la disparition des blastocytes du sang périphérique. Il faut songer à suspendre ou modifier le traitement si la dépression médullaire induite par le médicament a entraîné une numération plaquettaire inférieure à 50.000 ou une numération granulocytaire polymorphonucléaire inférieure à 1.000/mm<sup>3</sup>. Les taux d'éléments figurés du sang périphérique peuvent continuer à diminuer après l'interruption du médicament et atteindre leur plus faible valeur après des intervalles sans médicament de 12 à 24 jours. Si nécessaire, reprendre uniquement le traitement lorsque l'on observe des signes clairs de récupération médullaire lors d'examens successifs de la moelle osseuse. Les institutions hospitalières doivent être équipées pour le traitement des complications, potentiellement fatales, de la suppression de la moelle osseuse (infection résultant de la granulocytopénie et de l'altération d'autres mécanismes de défense, et hémorragie due à la thrombocytopénie). Si le traitement n'est pas réinstauré avant normalisation des valeurs sanguines, il est possible que la maladie ne puisse plus être contrôlée.

Des réactions anaphylactiques se sont produites pendant le traitement à la cytarabine. De l'anaphylaxie ayant entraîné un arrêt cardiopulmonaire aigu et nécessitant une réanimation a été rapporté. Cet incident a eu lieu immédiatement après l'administration intraveineuse de la cytarabine.

*Schémas à doses élevées* : Après administration de doses élevées de cytarabine (2-3 g/m<sup>2</sup>), une toxicité sévère, parfois fatale, a été observée au niveau du SNC, du tractus gastro-intestinal et du système respiratoire. Ces réactions toxiques sont différentes de celles observées lors du traitement aux doses habituelles de cytarabine; elles comprennent les phénomènes suivants:

- Toxicité cornéenne et conjonctivale, y compris des lésions cornéennes réversibles et une conjonctivite hémorragique qui peuvent être évitées ou atténuées par l'administration locale prophylactique de gouttes ophtalmiques à base de corticostéroïdes.
- dysfonctionnements cérébraux et cérébelleux, généralement réversibles, se manifestant entre autres, par des modifications de la personnalité, de la léthargie, de la somnolence, des convulsions et le coma,
- ulcérations intestinales graves incluant la pneumatose kystique de l'intestin aboutissant à une péritonite.
- septicémie et abcès hépatique.
- pulmonaire.
- lésions hépatiques avec hyperbilirubinémie.
- nécrose intestinale et colite nécrosante.

Une toxicité pulmonaire grave et souvent fatale, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et un pulmonaire se sont produits après des schémas d'administration de doses élevées de cytarabine. Un syndrome de détresse respiratoire soudaine, évoluant rapidement vers l'adulte pulmonaire et une cardiomégalie objectivable à la radiographie, a été décrit après l'administration expérimentale de hautes doses de cytarabine pour traitement d'une rechute leucémique.

Chez des patients traités à la cytarabine à doses expérimentales élevées associé au cyclophosphamide lors d'une transplantation de moelle osseuse, une augmentation de la fréquence des cardiomyopathies mortelles a été rapportée. Le schéma peut y jouer un rôle.

Suite à la phase de consolidation avec des hautes doses de cytarabine, de daunorubicine et d'asparaginase, une polyneuropathie périphérique motrice et sensorielle s'est produite chez des patients adultes présentant de la leucémie non-lymphoblastique aig. Il est donc primordial chez des patients traités avec des doses élevées de cytarabine de rechercher les signes de neuropathie. Une modification de la dose peut ainsi s'avérer nécessaire afin d'éviter l'apparition de ce désordre neurologique irréversible mais rare.

Le risque de toxicité du SNC augmente en cas d'administration d'une dose élevée de cytarabine en association avec un autre traitement toxique pour le SNC, comme une radiothérapie, ou lorsque les patients ont reçu précédemment un traitement du SNC, comme une chimiothérapie intrathécale.

Toute transfusion concomitante de granulocytes doit être évitée car des cas d'insuffisance respiratoire sévère ont été rapportés.

On a rarement observé des éruptions cutanées graves, entraînant une desquamation. L'alopecie complète est plus courante dans les traitements à doses élevées qu'au cours du traitement conventionnel à la cytarabine.

Toxicité de l'alcool benzylique :

N'utilisez pas de diluant contenant de l'alcool benzylique en cas d'administration de doses élevées. Le diluant de ce produit contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été décrit comme étant associé au « Gasping Syndrome » fatal chez des prématurés. N'utilisez pas de diluant contenant de l'alcool benzylique lors de l'utilisation intrathécale. Plusieurs médecins font la reconstitution avec du chlorure de sodium 0,9% pour injections sans et l'utilisent immédiatement.

Si l'on administre rapidement d'importantes doses par voie intraveineuse, les patients souffrent souvent de nausées et peuvent vomir plusieurs heures après l'injection. Ce problème tend à être moins grave si le médicament est administré par perfusion.

*Schémas à doses conventionnelles* : Une douleur abdominale (péritonite) et une colite guaiac positive, avec une neutropénie et une thrombocytopénie concomitantes, ont été rapportées chez des patients traités aux doses conventionnelles de cytarabine associée à d'autres médicaments. Les patients avaient répondu à une approche médicale non chirurgicale. Une paralysie ascendante progressive et fatale fut décrite dans une phase tardive chez des enfants présentant une leucémie myéloïde aig traitée par de multiples médicaments dont la cytarabine administrée par voie intrathécale et intraveineuse à des doses conventionnelles.

*Fonction hépatique et/ou rénale* : Le foie humain détoxifie apparemment une importante fraction de la dose administrée. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique peuvent être plus prédisposés à une toxicité au niveau du SNC après un traitement à doses élevées de cytarabine. Il faut utiliser le médicament avec prudence et à dose réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Des contrôles périodiques de la moelle osseuse, des fonctions hépatiques et rénales doivent être effectués chez les patients recevant de la cytarabine.

*Syndrome de lyse tumorale* : Comme d'autres médicaments cytotoxiques, la cytarabine peut induire une hyperuricémie suite à la lyse rapide des cellules néoplasiques. Le médecin doit contrôler le taux sanguin d'acide urique du patient et être prêt à utiliser les mesures pharmacologiques d'appoint pouvant s'avérer nécessaires pour contrôler ce problème.

Des cas de pancréatites aigus ont été rapportés chez des patients traités par la cytarabine associée à d'autres médicaments.

*Effets immunosuppresseurs/Susceptibilité augmentée aux infections* :

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués aux patients immunocompromis par des agents chimiothérapeutiques comme la cytarabine peut provoquer des infections graves ou fatales. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez des patients recevant de la cytarabine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; la réponse à de tels vaccins peut néanmoins être diminuée.

Pendant la préparation on n'a pas observé des effets à l'exposition. Une faible irritation oculaire peut se présenter. Un contact répété ou continu avec la peau peut provoquer une irritation. En cas de contact accidentel la surface impliquée doit être lavée abondamment au savon et à l'eau.

#### ADMINISTRATION PAR VOIE INTRATHECALE

La cytarabine administrée par voie intrathécale peut entraîner une toxicité systémique, et un contrôle précis du système hématopoïétique est indiqué. Une modification du traitement anti-leucémique peut s'avérer nécessaire. L'intoxication grave est rare.

Lorsque la cytarabine est administrée par voie intrathécale et intraveineuse, en l'espace de quelques jours il existe un risque accru de toxicité médullaire. En cas de maladie potentiellement fatale, l'opportunité d'une administration simultanée de cytarabine par voie intrathécale et intraveineuse est laissée à l'appréciation du médecin traitant.

L'utilisation simultanée de cytarabine par voie intraveineuse et de méthotrexate par voie intrathécale est associée, en particulier chez les enfants et les adolescents, à un risque accru de symptômes neurologiques sévères, dont maux de tête, paralysie, symptômes de type accident vasculaire cérébral et coma.

#### CARCINOGENESE, MUTAGENESE, ALTERATION DE LA FERTILITE

La cytarabine est responsable de dégâts chromosomiques importants y compris des cassures au niveau de la chromatine. Des transformations malignes de cellules de rongeurs ont également été décrit.

La cytarabine s'est avérée carcinogène chez l'animal. Il convient de tenir compte du risque d'un effet similaire lorsque l'on envisage d'instaurer un traitement à long terme chez un patient.

Cytarabine Hikma ne sera administré pendant la grossesse qu'en cas d'indication stricte, lorsque les bénéfices liés au médicament l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 4.6).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité n'a pas été établie chez les .

Le médicament Cytarabie Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml contient 67 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Le médicament Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml contient 134 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 6,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Dans certains cas, la combinaison de cytarabine et d'autres agents antinéoplasiques ou myélosuppresseurs ou une radiothérapie renforce les effets cytotoxiques et immunosuppresseurs des médicaments.

*Digoxine* : Chez les patients qui recevaient de la  $\beta$ -acétyldigoxine en même temps qu'un traitement chimiothérapeutique de cyclophosphamide, vincristine et prednisone, avec ou sans cytarabine ou procarbazine, une diminution réversible des concentrations plasmatiques de digoxine au steady-state a été observée ainsi qu'une diminution de l'excrétion rénale du glycoside.

Au cours du traitement avec des médicaments cytostatiques, le taux plasmatique de digoxine doit être strictement contrôlé. On n'a observé aucun changement du taux plasmatique de la digitoxine au steady-state. L'utilisation de la digitoxine peut être considérée comme une alternative chez ces patients.

*Gentamycine* : Une étude d'interactions in vitro entre la gentamycine et la cytarabine a démontré l'existence d'un antagonisme lié à la cytarabine pour la sensibilité aux souches de *K. pneumoniae*. Par conséquent, il est parfois nécessaire de revoir le traitement antibactérien chez des patients traités à la cytarabine et chez qui une infection de *K. pneumoniae* ne réagit pas à un traitement à la gentamycine.

*Fluorocytosine* : La 5-fluorocytosine ne doit pas être administrée en association avec la cytarabine car les données cliniques ont démontré une possible diminution de l'efficacité de la fluorocytosine lorsque cette dernière est associée à la cytarabine. Celle-ci peut être la conséquence d'une inhibition compétitive de l'absorption.

#### *Immunosuppresseurs :*

L'effet immunosuppresseur exercé par la cytarabine peut induire l'apparition d'infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires ou saprophytiques sur toute zone corporelle. Ces infections peuvent être liées à l'utilisation de la cytarabine seule ou associée à d'autres immunosuppresseurs, après l'administration de doses immunosuppressives influençant l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections sont parfois légères, mais peuvent être graves, voire fatales dans certains cas.

#### *Méthotrexate :*

L'utilisation simultanée de cytarabine par voie intraveineuse et de méthotrexate par voie intrathécale est associée, en particulier chez les enfants et les adolescents, à un risque accru de symptômes neurologiques sévères, dont maux de tête, paralysie, encéphalopathie, symptômes de type accident vasculaire cérébral et coma (voir rubrique 4.4).

## **4.6 , grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas d'études concernant l'utilisation de cytarabine chez les femmes enceintes. La cytarabine est connue pour sa tératogénicité chez certaines espèces animales (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de ce médicament chez les femmes qui sont ou qui peuvent devenir enceintes ne doit être envisagée qu'après avoir considéré tant les bénéfices que les risques potentiels pour la mère et l'enfant. Les femmes en âge de procréer doivent être informées afin d'éviter une grossesse.

Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Des enfants normaux sont nés de mères exposées à la cytarabine pendant la grossesse (seul ou associé à d'autres médicaments). Certains de ces enfants étaient prématurés ou avaient un bas poids de naissance. Quelques enfants normaux ont été suivis sur une période allant de 6 semaines à 7 ans après l'exposition; ils ne présentaient aucune anomalie.

Un enfant apparemment normal est mort 90 jours après sa naissance suite à une gastro-entérite.

Des cas de malformations congénitales ont été signalés, en particulier lorsque le avait été exposé à la thérapie systémique à la cytarabine pendant le premier trimestre. Elles comprenaient des malformations de la partie distale des membres supérieurs et inférieurs et des malformations des extrémités et des oreilles.

Des cas de pancytopénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie,, troubles des électrolytes, éosinophilie passagère, augmentation des IgM et hyperpyrexie, septicémie et décès ont été rapportés pendant la période néonatale chez des enfants exposés à la cytarabine in utero. Certains de ces enfants étaient en outre prématurés.

Des avortements thérapeutiques ont été pratiqués chez des femmes enceintes traitées à la cytarabine. Des normaux ont été rapportés tandis qu'un autre rapport faisait mention d'effets dont une rate agrandie et une anomalie chromosomique (trisomie-C) dans le tissu chorionique.

Pendant le premier trimestre de la grossesse, l'administration de cytarabine peut causer des anomalies . Par conséquent, toute patiente enceinte ou susceptible de l'être au cours d'un traitement à la cytarabine doit être avertie des risques potentiels pour le et l'opportunité de la poursuite de la grossesse doit être discutée avec elle.

Si le traitement est instauré au cours du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, les risques sont sensiblement moindres. Bien que des patientes ayant reçu le médicament tout au long de leur grossesse aient mis au monde des enfants normaux, ces enfants doivent être étroitement suivis.

#### Allaitement

Il n'est pas clairement établi si ce médicament est sécrété dans le lait. Sachant que beaucoup de médicaments sont sécrétés dans le lait et que la cytarabine peut causer des effets indésirables sévères chez les nourrissons il faut décider d'arrêter l'allaitement ou le traitement, ceci en tenant compte de l'importance du traitement chez la mère.

#### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été effectuée pour évaluer la toxicité sur la reproduction induite par la cytarabine. Une suppression gonadique, entraînant une aménorrhée ou une azoospermie, peut survenir chez des patients traités par cytarabine, tout particulièrement en cas d'administration concomitante d'agents alkylants. De manière générale, ces effets semblent liés à la dose et à la durée du traitement, et peuvent être irréversibles. Étant donné que la cytarabine possède un potentiel mutagène et est donc susceptible d'induire des lésions chromosomiques au niveau des spermatozoïdes humains, il sera conseillé aux hommes traités par cytarabine et à leurs partenaires d'utiliser une contraception fiable.

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

La cytarabine n'influence pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée chez les patients sous chimiothérapie. Il convient donc de mettre ces patients en garde et de leur conseiller d'éviter de telles activités s'ils rencontrent des problèmes.

### **4.8 Effets indésirables**

REACTIONS ATTENDUES (voir aussi rubrique )

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'un traitement par la cytarabine.

Les fréquences sont définies comme suit : 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)

Les effets indésirables de la cytarabine dépendent de la dose. La plupart de ces effets s'exercent au niveau du tractus gastro-intestinal. La cytarabine est toxique pour la moelle osseuse et provoque des effets indésirables hématologiques.

#### ***Affections hématologiques et du système lymphatique***

Étant donné que la cytarabine est un suppresseur de la moelle osseuse, on peut s'attendre, suite à son administration, à de l'anémie, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, mégalo-blastose et une réduction du nombre de réticulocytes. La gravité de ces effets indésirables dépend de la dose et du schéma. On peut également s'attendre à des modifications cellulaires de la morphologie de la moelle osseuse et des frottis périphériques.

Après 5 jours de perfusions constantes ou d'injections aigues de 50 mg/m<sup>2</sup> à 600 mg/m<sup>2</sup>, la dépression leucocytaire suit une évolution biphasique.

Indépendamment du nombre initial, de la dose ou du schéma, on observe une première diminution dans les premières 24 heures avec un nadir du 7<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour. On observe ensuite

une brève augmentation qui atteint son maximum aux alentours du 12<sup>e</sup> jour. Une seconde diminution plus importante atteint le nadir entre le 15<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour. Ensuite, on observe une augmentation rapide au-delà des valeurs initiales dans les 10 jours suivants. On observe une diminution plaquettaire après 5 jours et celle-ci atteint son maximum entre le 12<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour. Ensuite, on observe une augmentation rapide au-delà des valeurs initiales dans les 10 jours suivants.

### ***Infections et infestations***

Des infections dues à des virus, des bactéries, des champignons, des parasites ou des saprophytes à divers endroits du corps peuvent être liées à l'utilisation de cytarabine seule ou en association avec d'autres médicaments dotés de propriétés immunosuppressives, après administration de doses immunosuppressives qui influencent l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être légères mais aussi sévères, voire, dans certains cas, fatales.

### ***Le syndrome cytarabine***

Un syndrome cytarabine (effet immuno-allergique) a été décrit par Castleberry. Ce dernier se caractérise par de la fièvre, des myalgies, une douleur osseuse, occasionnellement une douleur thoracique, un exanthème, des éruptions maculopapulaires, de la conjonctivite et des nausées. Il se manifeste généralement 6 à 12 heures après l'administration du médicament. Les corticostéroïdes se sont avérés efficaces pour traiter ou éviter ce syndrome. Si les symptômes de ce syndrome peuvent être traités, il y a lieu d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Si ces derniers s'avèrent efficaces, le traitement par cytarabine peut être poursuivi.

*D'autres effets secondaires sont :*

### ***Infections et infestations :***

*Peu fréquent :* pneumonie, septicémie (immunosuppression)

### ***Affections hématologiques et du système lymphatique***

*Fréquent :* anémie, mégaloblastose, leucopénie, thrombocytopénie

### ***Affections du système immunitaire :***

*Fréquence indéterminée :* anaphylaxie, allergique

### ***Troubles du métabolisme et de la nutrition :***

*Fréquent :* anorexie, hyperuricémie

### ***Affections du système nerveux :***

*Fréquent :* en cas de doses élevées, effet cérébelleux ou cérébral avec altération de la conscience, dysarthrie, nystagmus

*Peu fréquent :* céphalées, neuropathie périphérique paraplégie en cas d'administration intrathécale

*Fréquence indéterminée :* toxicité neurale, névrite, vertiges

### ***Affections oculaires :***

*Fréquent :* conjonctivite hémorragique réversible (photophobie, sensation de brûlure, troubles visuels, augmentation de la production lacrymale), kératite

*Fréquence indéterminée :* conjonctivite (s'accompagnant peu fréquemment d'une éruption cutanée)

### ***Affections cardiaques :***

*Peu fréquent :* péricardite

*Très rare :* arythmies

*Fréquence indéterminée :* bradycardie sinusale

***Affections vasculaires :***

*Fréquence indéterminée :* thrombophlébite

***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :***

*Peu fréquent :* dyspnée, maux de gorge

***Affections gastro-intestinales :***

*Fréquent :* dysphagie, douleurs abdominales, diarrhée, nausées/vomissements, inflammation ou ulcération buccale et anale

*Peu fréquent :* œsophagite, ulcération œsophagienne, pneumatose kystique de l'intestin, colite nécrosante, péritonite

*Fréquence indéterminée :* pancréatite

***Affections hépatobiliaires :***

*Fréquent :* effets hépatiques réversibles se traduisant par une augmentation des taux d'enzymes

*Fréquence indéterminée :* dysfonctionnement hépatique, ictère

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :***

*Fréquent :* effets indésirables cutanés réversibles, tels qu'érythème, dermatite bulleuse, urticaire, vascularite, alopecie

*Peu fréquent :* lentigo, ulcération cutanée, prurit, douleur de type brûlure au niveau de la paume de la main et de la plante du pied

*Très rare :* hidradénite eccrine neutrophilique

*Fréquence indéterminée :* taches de rousseur, éruption cutanée

***Affections musculosquelettiques et systémiques***

*Peu fréquent :* myalgies, arthralgies

***Affections du rein et des voies urinaires :***

*Fréquent :* insuffisance rénale, rétention urinaire

*Fréquence indéterminée :* dysfonction rénale

***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :***

*Fréquent :* fièvre, thrombophlébite au niveau du site d'injection

*Peu fréquent :* cellulite au niveau du site d'injection

*Fréquence indéterminée :* douleur thoracique, réaction au site d'injection (douleur et inflammation aux sites d'injection sous-cutanés)

SCHÉMAS À DOSES ÉLEVÉES (voir aussi rubrique 4.4)

***Infections et infestations :*** septicémie, abcès hépatique

***Affections hématologiques et du système lymphatique :*** se manifestant par une pancytopenie marquée pouvant persister 15 à 25 jours, associée à une aplasie médullaire plus sévère que celle observée en cas d'administration de doses habituelles.

***Affections du système nerveux :*** après un traitement par des doses élevées de cytarabine, 8 à 37 % des patients traités ont présenté des symptômes de dysfonctionnements cérébraux et cérébelleux, se manifestant entre autres, par des modifications de la personnalité, de la léthargie, une diminution de la vigilance, une dysarthrie, une ataxie, des tremblements, un nystagmus, des céphalées, de la confusion, de la somnolence, des étourdissements, un coma et des crises d'épilepsie. Une polyneuropathie périphérique motrice et sensorielle a également été observée après un traitement à haute dose.

Chez les patients âgés (> 55 ans), l'incidence peut être plus élevée encore. Les autres facteurs favorisant l'apparition des symptômes sont les troubles de la fonction hépatique et rénale, un traitement antérieur du SNC (p. ex. radiothérapie) et l'abus d'alcool. Les troubles du SNC sont généralement réversibles.

Le risque de toxicité du SNC augmente lorsque le traitement par cytarabine - administrée sous la forme d'une dose élevée par voie IV - est associé à un autre traitement toxique pour le SNC, tel qu'une radiothérapie ou une dose élevée d'un médicament cytotoxique.

**Affections oculaires :** des cas de toxicité cornéenne, conjonctivite hémorragique et lésions réversibles de la cornée ont été décrits. Ces phénomènes peuvent être prévenus ou atténués par l'administration de collyres à base de corticostéroïdes.

**Affections cardiaques :** cardiomyopathie mortelle

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Des signes cliniques tels qu'un œdème pulmonaire/syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) peuvent se développer, en particulier dans le cadre d'un traitement à haute dose. Ces réactions résultent probablement d'une lésion au niveau des capillaires des alvéoles pulmonaires. Les fréquences sont difficiles à évaluer (plusieurs publications citent des pourcentages oscillant entre 10 et 26 %), car la plupart de ces patients ont présenté des récurrences lors desquelles d'autres facteurs ont pu induire la réaction.

**Affections gastro-intestinales :** le traitement par cytarabine administré à des doses élevées est davantage associé à l'apparition d'effets indésirables plus graves, en plus des symptômes habituels. Des cas de perforation intestinale ou de nécrose associée à un iléus, de colite nécrosante et d'ulcères intestinaux (dont une pneumatose kystique de l'intestin, conduisant à une péritonite), ont été rapportés. Une pancréatite a également été observée après un traitement à haute dose.

**Affections hépatobiliaires :** des cas de lésions hépatiques avec augmentation de l'hyperbilirubinémie, d'hépatomégalie et de syndrome de Budd-Chiari (thrombose veineuse hépatique) ont été observés après un traitement à haute dose.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** éruptions cutanées, entraînant une desquamation, alopecie

**Affections musculosquelettiques et systémiques :** des cas de rhabdomyolyse ont été signalés après un traitement par cytarabine.

**Affections des organes de reproduction et du sein :** aménorrhée et azoospermie

#### **Autres :**

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins sévères lorsque la cytarabine est administrée en perfusion. Une pneumopathie interstitielle diffuse sans qu'une relation de causalité n'ait pu être clairement établie avec la cytarabine, a été observée chez des patients traités avec des doses expérimentales intermédiaires de cytarabine (1 g/m<sup>2</sup>) en combinaison ou non avec d'autres agents chimiothérapeutiques (amsacrine, daunorubicine, étoposide).

Un syndrome de détresse respiratoire soudaine, évoluant rapidement vers l' pulmonaire et une cardiomégalie objectivable à la radiographie, a été décrit après l'administration expérimentale de hautes doses de cytarabine pour traitement d'une rechute leucémique. Une issue fatale a été rapportée.

UTILISATION INTRATHÉCALE

Les réactions les plus fréquemment rapportées après l'administration intrathécale sont les nausées, les vomissements et la fièvre. Ces réactions sont modérées et disparaissent spontanément. Une étude fait mention de paraplégie. On a observé une leucoencéphalopathie nécrosante avec ou sans convulsions. Dans quelques cas, les patients avaient également été traités à l'aide de méthotrexate et/ou d'hydrocortisone administrés par voie intrathécale ainsi que par radiation du système nerveux central. Dans une certaine étude on a seulement mentionné de la neurotoxicité. La cécité a touché deux patients en rémission dont le traitement avait consisté en une chimiothérapie systémique d'association, une irradiation prophylactique du système nerveux central et une administration intrathécale de cytarabine.

#### 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 site internet: [www.fagg.afmps.be](http://www.fagg.afmps.be), e-mail: [ad@fagg-afmps.be](mailto:ad@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas d'antidote pour le surdosage de cytarabine. Il est recommandé d'arrêter le traitement, puis de traiter la myélosuppression consécutive (incluant une transfusion de sang total ou de plaquettes sanguines) et d'administrer une antibiothérapie.

Des doses de 4,5 g/m<sup>2</sup> administrés en perfusion I.V. pendant 1 heure toutes les 12 heures pour 12 doses ont provoqué une augmentation inacceptable de la toxicité irréversible au niveau du SNC et ont également amené à un plus grand nombre de décès.

La cytarabine peut être éliminée par hémodialyse.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antitumoral (antimétabolites), code ATC: L01 BC01

La cytarabine est un antitumoral du groupe des antimétabolites antagonistes des bases pyrimidiques ou puriques. La cytarabine inhibe la synthèse de l'ADN mais agit peu sur la synthèse de l'ARN et des protéines; il exerce aussi une action immunosuppressive qui porte, selon la dose; sur la réponse humorale et/ou tissulaire.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures, faible diffusion dans le liquide céphalo-rachidien; métabolisé rapidement dans le sang et les tissus; on retrouve dans les urines de 24 heures environ 85% des doses administrées, 77% correspondant au métabolite et 8% à la cytarabine non métabolisée.

#### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Sans objet

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## 6.1 Liste des excipients

### Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml solution injectable

hydroxyde de sodium - acide chlorhydrique – Eau pour injection q.s. ad 10 ml

### Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml solution injectable

Hydroxyde de sodium - acide chlorhydrique – Eau pour injection q.s. ad 20 ml

## 6.2 Incompatibilités

Le cytarabine s'est avéré physiquement incompatible avec l'héparine, l'insuline, le méthotrexate, le 5-fluorouracil, la nafcilline, l'oxacilline, la pénicilline G et le succinate sodique d'hydrocortisone.

## 6.3 Durée de conservation

18 mois.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante (15 - 25°C), à l'abri de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. En cas de formation d'un précipité suite à une exposition involontaire à des températures inférieures, à 15°C, pendant le transport ou le stockage, ce précipité peut être dissous en réchauffant doucement le produit à 55°C pour un maximum de 30 minutes, en l'agitant de manière adéquate. Laisser refroidir le produit avant de l'utiliser.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml

1 flacon de 10 ml, contenant une solution de 1 g cytarabine

### Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml

1 flacon de 20 ml, contenant une solution de 2 g cytarabine

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A e 8B,  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 mg/10 ml BE 189165

Cytarabine Hikma Onco-Tain 2000 mg/20 ml BE 189174

Médicament soumis à prescription médicale

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

8/9/1997

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

Date d'approbation :