

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYTOSAR 100 mg, solution injectable
CYTOSAR 500 mg, solution injectable
CYTOSAR 1 g, solution à diluer pour perfusion
CYTOSAR 2 g, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de CYTOSAR contient 100 mg, 500 mg, 1g ou 2 g de cytarabine, substance active de CYTOSAR.

Cytosar solution injectable 20 mg/ml contient 20 mg par ml de cytarabine.
Cytosar solution injectable 20 mg/ml est présenté en flacons de 5 ml et 25 ml, ce qui correspond respectivement à 100 mg et 500 mg de cytarabine.

Cytosar solution à diluer pour perfusion 100 mg/ml contient 100 mg par ml de cytarabine.
Cytosar solution à diluer pour perfusion 100 mg/ml est présenté en flacons de 10 ml et 20 ml, ce qui correspond respectivement à 1000 mg et 2000 mg de cytarabine.

Excipient à effet notoire : Cytosar contient du sodium (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution à diluer pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CYTOSAR (cytarabine) est principalement indiqué pour l'induction et l'entretien de la rémission de la leucémie myéloblastique aiguë tant chez l'adulte que chez l'enfant. Cette substance s'est également avérée utile dans le traitement d'autres formes de leucémie, telles que la leucémie lymphoblastique aiguë, la crise blastique en cas de leucémie myéloïde chronique et l'érythro-leucémie. CYTOSAR peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antinéoplasiques ; c'est souvent le traitement d'association qui donne les meilleurs résultats. Les rémissions induites par CYTOSAR non suivies d'un traitement d'entretien ont été de courte durée. CYTOSAR a été étudié dans un grand nombre d'affections néoplasiques. En général, peu de patients présentant des tumeurs solides ont bénéficié de CYTOSAR.

Les enfants présentant des lymphomes non-hodgkiniens ont bénéficié d'un programme de polychimiothérapie incluant CYTOSAR.

CYTOSAR, à doses élevées (2-3 g/m²) en perfusion intraveineuse s'écoulant sur 1 à 3 heures administré toutes les 12 heures pendant 2 à 6 jours seul ou combiné avec d'autres agents

anticancéreux, s'est avéré efficace dans le traitement de la « poor risk » leucémie, de la leucémie réfractaire et de la leucémie aiguë récurrente.

CYTOSAR seul ou en association avec d'autres médicaments (méthotrexate, succinate sodique d'hydrocortisone) est utilisé par voie intrathécale en prophylaxie ou dans le traitement de la leucémie méningée.

LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE AIGUE

Les tableaux suivants présentent les résultats de CYTOSAR seul et en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, dans le traitement de la leucémie myéloblastique aiguë chez les adultes et chez les enfants.

Les différents schémas posologiques présentés dans ces tableaux ne peuvent pas être comparés sur le plan de l'efficacité. Il s'agit spécifiquement d'études indépendantes dans lesquelles de multiples variables jouaient un rôle comme la population de patients, la durée de la maladie et le traitement antérieur.

TABLEAU I
LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE AIGUE
INDUCTION DE LA REMISSION
ADULTES

Schéma posologique*	Nombre de patients évalués	Nombre de rémissions complètes	Auteur
MONOCHIMIOTHERAPIE (CYTOSAR)			
(Thérapie de perfusion) 10 mg/m ² 12 h/jour	12	2 (17 %)	Ellison (1968)
30 mg/m ² 12 h/jour	41	10 (24 %)	
10 mg/m ² 24 h/jour	9	2 (22 %)	
30 mg/m ² 24 h/jour	36	2 (6 %)	
(Thérapie de perfusion) 200 mg/m ² 24 h/5 jours	36	9 (25 %)	Bodey (1969)
10 mg/m ² comme injection IV initiale, suivi par des perfusions de 30 mg/m ² /12 h ou 60 mg/m ² /jour pendant 4 jours	49	21 (43 %)	Goodell (1970)
(Thérapie de perfusion) 800 mg/m ² /2 jours	53	12 (23 %)	Southwest Oncology Group (1974)
1000 mg/m ² /5 jours	60	24 (40 %)	
100 mg/m ² /jour perfusion de 1 h	49	7 (14 %)	Carey (1975)
5-12,5 mg/kg/12 heures perfusion, suivant une dose IV synchronisante**	5	5 (100 %)	Lampkin (1976)

TABLEAU I (suite)
LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE AIGUE
INDUCTION DE LA REMISSION
ADULTES

Schéma posologique*	Nombre de patients évalués	Nombre de rémissions complètes	Auteur
THERAPIE COMBINEE			
CYTOSAR, doxorubicine	41	30 (73 %)	Preisler (1979)
CYTOSAR, thioguanine, daunorubicine	28	22 (79 %)	Gale (1977)
CYTOSAR, doxorubicine, vincristine, prednisolone	35	23 (66 %)	Weinstein (1980)
CYTOSAR, daunorubicine, thioguanine, prednisone, vincristine	139	84 (60 %)	Glucksbert (1981)
CYTOSAR, daunorubicine	21	14 (67 %)	Cassileth (1977)

TABLEAU I (suite)
LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE AIGUE
INDUCTION DE LA REMISSION
ADULTES

Schéma posologique*	Nombre de patients évalués	Nombre de rémissions complètes	Auteur
TRAITEMENT A DOSE ELEVEE			
CYTOSAR	7	6 (86 %)	Lister (1983)
CYTOSAR	21	12 (57 %)	Herzig (1983)
CYTOSAR	11	8 (73 %)	Preisler (1983)
CYTOSAR, +/- doxorubicine	14	7 (50 %)	Willemze (1982)
CYTOSAR, asparaginase	13	9 (69 %)	Capizzi (1983)

TABLEAU II
LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE AIGUE
INDUCTION DE LA REMISSION
ENFANTS (21 ans ou moins)

Schéma posologique*	Nombre de patients évalués	Nombre de rémissions complètes	Auteur
CYTOSAR (5-12,5 mg/kg, suivant une dose IV synchronisante**)	16	12 (75 %)	Lampkin (1976)
CYTOSAR, vincristine, doxorubicine, prednisolone	48	35 (73 %)	Weinstein (1980)
CYTOSAR, thioguanine, doxorubicine	11	8 (72 %)	Haghbin (1975)
CYTOSAR, thioguanine	47	20 (43 %)	Pizzo (1976)
CYTOSAR, cyclophosphamide	12	7 (58 %)	

* Sauf stipulation contraire, toutes les doses sont administrées jusqu'à ce qu'un effet du médicament apparaisse - les adaptations des doses doivent être basées sur la réponse hématologique. Voir références.

** Très expérimental : exige la possibilité d'étudier les indices mitotiques.

La réponse au traitement et l'évolution de la leucémie myéloblastique aiguë (LMA) chez l'enfant semblent différentes de celles des adultes. De nombreuses études montrent que les taux de réponse des enfants sont supérieurs à ceux des adultes pour les mêmes schémas posologiques. L'expérience a prouvé qu'au moins au moment de l'induction du traitement et au moment de la première réponse au dosage initial, la LMA de l'enfant ressemble plus à la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant (LLA) qu'à la LMA chez les adultes.

LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUE

CYTOSAR a été utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë des enfants et des adultes. Lorsque CYTOSAR a été utilisé conjointement à d'autres agents antinéoplasiques, les résultats obtenus ont été identiques ou même meilleurs que ceux obtenus avec les thérapies n'incluant pas CYTOSAR. Utilisé seul ou en association avec d'autres agents, CYTOSAR s'est également avéré efficace dans le traitement de patients dont l'affection avait récidivé après un autre traitement. Le tableau III résume les résultats obtenus chez des patients déjà traités antérieurement. Etant donné qu'il s'agit d'études complètement indépendantes incluant des variables telles que la population de patients, la durée de la maladie et le traitement antérieur, les résultats présentés ne devraient pas être utilisés pour comparer l'efficacité des programmes de traitements préconisés.

TABLEAU III
LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUE
INDUCTION DE LA REMISSION
PATIENTS TRAITES ANTERIEUREMENT
ADULTES ET ENFANTS

Schéma thérapeutique	Nombre de patients évalués	Nombre de rémissions complètes	Réponse	Auteur
CYTOSAR, 3-5 mg/kg/jour (injection IV)	43	2 (5 %)	15 (35 %)	Howard (1968)
CYTOSAR, asparaginase	9	8 (89 %)	8 (89 %)	McElwain (1969)
CYTOSAR, cyclophosphamide	11	7 (64 %)	9 (82 %)	Bodey (1970)
CYTOSAR, prednisone	83	-	(49 %)	Nesbit (1970)
CYTOSAR, 150-200 mg/m ² /5 jours (perfusion)	34	1 (3 %)	4 (12 %)	Wang (1970)
CYTOSAR, L-asparaginase, prednisone, vincristine, doxorubicine	91	72 (79 %)	-	Klemperer (1978)
CYTOSAR, L-asparaginase, prednisone, vincristine, doxorubicine,	55	42 (76 %)	-	Klemperer (1978)
CYTOSAR, asparaginase	22	13 (59 %)	15 (68 %)	Ortega (1972)
CYTOSAR, thioguanine	19	9 (47 %)	9 (47 %)	Bryan (1974)
CYTOSAR	8	3 (38 %)	-	Lister (1983)
CYTOSAR, doxorubicine	3	2 (67 %)	-	Willemze (1982)
CYTOSAR, asparaginase	10	3 (30 %)	-	Capizzi (1983)

4.2. Posologie et mode d'administration

CYTOSAR n'est pas actif par voie orale. Le schéma et le mode d'administration varient en fonction du programme de traitement utilisé. CYTOSAR peut être administré en perfusion ou par injection intraveineuse, par voie sous-cutanée ou intrathécale.

Des doses élevées de CYTOSAR (1 g et 2 g) peuvent uniquement être administrées par voie intraveineuse. Lorsqu'ils reçoivent le médicament par injection intraveineuse rapide, les patients peuvent tolérer des doses totales plus élevées que lorsqu'ils le reçoivent en perfusion lente. Ce phénomène est lié à l'inactivation rapide du médicament et à la brève exposition des cellules néoplasiques et normales sensibles à des concentrations importantes après l'injection rapide. Les cellules néoplasiques et normales semblent réagir de manière un peu parallèle à ces différents modes d'administration et aucun avantage clinique certain n'a pu être déterminé pour l'un ou l'autre mode.

L'expérience clinique accumulée jusqu'à ce jour indique que le succès de CYTOSAR dépend plus de l'adaptation quotidienne de sa posologie que d'un schéma thérapeutique fixe établi au début du traitement. De cette façon, une destruction maximale de cellules leucémiques peut être obtenue, tout en présentant une toxicité acceptable. La toxicité est telle qu'elle demande presque toujours une adaptation de la posologie.

Dans de nombreux programmes chimiothérapeutiques, CYTOSAR est utilisé en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. L'addition de ces médicaments cytotoxiques a nécessité des modifications et des adaptations de la dose. Les schémas posologiques pour les traitements d'association indiqués ci-après ont été rapportés dans la littérature.

SCHEMAS POSOLOGIQUES

A. Leucémie myéloblastique aiguë

1. Induction de la rémission, adultes

a) Chimiothérapie à faibles doses

CYTOSAR - 200 mg/m² par jour en perfusion continue pendant 5 jours (120 heures) - dose totale 1000 mg/m². Ce schéma est répété approximativement toutes les 2 semaines. Les modifications doivent se baser sur la réponse hématologique.

b) Chimiothérapie à doses élevées

Avant d'instaurer un programme de chimiothérapie à doses élevées, le médecin aura pris connaissance des données de la littérature, des effets indésirables, des précautions à prendre, des contre-indications et des avertissements de tous les médicaments impliqués dans le programme.

CYTOSAR :

- 2 g/m² perfusés pendant 3 heures toutes les 12 heures (1^{er} au 6^e jour inclus) (=12 doses) ou
- 3 g/m² perfusés pendant 1 heure toutes les 12 heures (1^{er} au 6^e jour inclus) (=12 doses) ou
- 3 g/m² perfusés pendant 75 minutes toutes les 12 heures (1^{er} au 6^e jour inclus) (=12 doses).

CYTOSAR, DOXORUBICINE :

CYTOSAR : 3 g/m² perfusés pendant 2 heures toutes les 12 heures (1^{er} au 6^e jour inclus) (=12 doses).

Doxorubicine : 30 mg/m² IV le 6^e et 7^e jour.

CYTOSAR + ASPARAGINASE :

CYTOSAR : 3 g/m² perfusés pendant 3 heures à 0 heure, 12 heures, 24 heures et 36 heures. A 42 heures, 6000 unités/m² d'asparaginase en IM (1^{er} et 2^e jour) ; répéter le même schéma, le 8^e et le 9^e jour.

En cas d'utilisation d'un traitement à fortes doses, ne pas utiliser de diluants contenant de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

c) Chimiothérapie combinée

Avant d'instaurer un programme de chimiothérapie combinée, le médecin aura pris connaissance des données de la littérature, des effets indésirables, des précautions à prendre, des contre-indications et des avertissements de tous les médicaments impliqués dans le programme.

CYTOSAR + DOXORUBICINE

CYTOSAR : 100 mg/m²/jour, en perfusion IV continue (du 1^{er} au 10^e jour inclus).
 Doxorubicine : 30 mg/m²/jour, en perfusion IV de 30 minutes (du 1^{er} au 3^e jour inclus).
 Cures supplémentaires (complètes ou modifiées) si nécessaire à 2-4 semaines d'intervalle si la leucémie persiste.

CYTOSAR + THIOGUANINE + DAUNORUBICINE

CYTOSAR : 100 mg/m², en perfusion IV pendant 30 minutes toutes les 12 heures (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Thioguanine : 100 mg/m², par voie orale toutes les 12 heures (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Daunorubicine : 60 mg/m²/jour, en perfusion IV (du 5^e au 7^e jour inclus).
 Cures supplémentaires (complètes ou modifiées) si nécessaire à 2-4 semaines d'intervalle si la leucémie persiste.

CYTOSAR + DOXORUBICINE + VINCRISTINE + PREDNISOLONE

CYTOSAR : 100 mg/m²/jour, en perfusion IV continue (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Doxorubicine : 30 mg/m²/jour, en perfusion IV (du 1^{er} au 3^e jour inclus).
 Vincristine : 1,5 mg/m²/jour, en perfusion IV (du 1^{er} et 5^e jour).
 Prednisolone : 40 mg/m²/jour, en perfusion IV toutes les 12 heures (du 1^{er} au 5^e jour inclus).

Cures supplémentaires (complètes ou modifiées) si nécessaire à 2-4 semaines d'intervalle si la leucémie persiste.

CYTOSAR + DAUNORUBICINE + THIOGUANINE + PREDNISONE + VINCRISTINE

CYTOSAR : 100 mg/m², en perfusion IV toutes les 12 heures (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Daunorubicine : 70 mg/m²/jour, en perfusion IV (du 1^{er} au 3^e jour inclus).
 Thioguanine : 100 mg/m², par voie orale toutes les 12 heures (1^{er} au 7^e jour inclus).
 Prednisone : 40 mg/m²/jour, par voie orale (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Vincristine : 1 mg/m²/jour, en perfusion IV (du 1^{er} et 7^e jour).

Cures supplémentaires (complètes ou modifiées) si nécessaire à 2-4 semaines d'intervalle si la leucémie persiste.

CYTOSAR + DAUNORUBICINE

CYTOSAR : 100 mg/m²/jour, en perfusion IV continue (du 1^{er} au 7^e jour inclus).
 Daunorubicine : 45 mg/m²/jour, push IV (du 1^{er} au 3^e jour inclus).
 Cures supplémentaires (complètes ou modifiées) si nécessaire à 2-4 semaines d'intervalle si la leucémie persiste.

2. Entretien de la rémission, adultes

Les programmes d'entretien utilisent généralement des schémas de chimiothérapie similaires à ceux utilisés pour l'induction, mais prévoient un plus grand intervalle entre les cures.

3. Induction et entretien de la rémission chez les enfants

De nombreuses études ont montré qu'avec le même schéma de traitement, la LMA chez l'enfant réagit mieux que la LMA chez l'adulte. Si la posologie adulte est établie en fonction du poids corporel ou de la surface, la posologie des enfants peut se calculer sur la même base. Si des quantités spécifiques d'un médicament sont indiquées pour la posologie adulte, celles-ci doivent être adaptées aux enfants sur base de facteurs tels que l'âge, le poids ou la surface corporelle.

B. Leucémie lymphoblastique aiguë

En général, les schémas posologiques sont similaires à ceux utilisés dans la leucémie myéloblastique aiguë à quelques modifications près.

C. Utilisation intrathécale dans la leucémie méningée

Lors de la préparation de la cytarabine pour une utilisation intrathécale, ne pas utiliser de diluants contenant de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4). De nombreux médecins font la

reconstitution avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection sans conservateur et l'utilisent immédiatement.

CYTOSAR a été administré par voie intrathécale dans la leucémie aiguë à des doses allant de 5 mg/m² à 75 mg/m² de surface corporelle. La fréquence de l'administration varie d'une fois par jour pendant 4 jours à une fois tous les 4 jours. La dose la plus fréquemment utilisée a été de 30 mg/m² tous les 4 jours jusqu'à ce que le liquide céphalorachidien soit normal, suivie d'un traitement supplémentaire. Le schéma posologique est généralement déterminé par le type et la gravité des affections du système nerveux central et la réaction aux traitements précédents. L'association de CYTOSAR, de succinate sodique d'hydrocortisone et de méthotrexate, a été utilisée par voie intrathécale aussi bien de manière prophylactique chez les enfants, pour lesquels une leucémie lymphoblastique aiguë venait d'être diagnostiquée que pour le traitement de la leucémie méningée. Sullivan a rapporté que ce type de trithérapie prophylactique a empêché une affection tardive du SNC et a donné des taux globaux de survie et de guérison qui correspondent à ceux obtenus chez les patients traités par des irradiations du SNC et par du méthotrexate par voie intrathécale pour la prophylaxie initiale. La dose de CYTOSAR était de 30 mg/m², celle du succinate sodique d'hydrocortisone 15 mg/m² et celle de méthotrexate 15 mg/m² (une dose unique maximale absolue de 15 mg de méthotrexate). Le médecin doit être au courant de ce traitement et noter que la posologie du méthotrexate chez les patients pédiatriques est par ailleurs basée sur l'âge plutôt que sur la surface du corps. Une dose constante de méthotrexate doit être administrée aux enfants comme suit : en-dessous de l'âge de 1 an : 6 mg ; 1 an d'âge : 8 mg ; 2 ans d'âge : 10 mg ; 3 ans d'âge ou plus : 12 mg. L'instauration d'une trithérapie prophylactique pourrait s'avérer utile après la guérison de l'épisode méningé aigu. Le médecin prendra connaissance de la littérature existante avant d'instaurer un tel programme.

Une atteinte leucémique focale du système nerveux central peut ne pas répondre à l'administration intrathécale de Cytosar; il peut être préférable de la traiter par radiothérapie.

MODIFICATIONS DE LA POSOLOGIE

La posologie de CYTOSAR doit être modifiée ou le traitement interrompu si l'on observe des signes de dépression hématologique grave. En général, il faut songer à interrompre le traitement si le patient présente moins de 50.000 plaquettes/mm³ ou de 1.000 neutrophiles/mm³ dans le sang périphérique. Ces recommandations peuvent être modifiées en fonction des signes de toxicité des autres systèmes et de la rapidité de la diminution des éléments figurés du sang. On peut reprendre le traitement dès qu'une récupération médullaire est observée et que les taux de plaquettes et de granulocytes atteignent les valeurs mentionnées ci-dessus. Si l'on attend que ces taux soient revenus à des valeurs normales pour reprendre le traitement, il se peut que le médicament ne contrôle plus l'affection du patient.

Population pédiatrique

L'utilisation du CYTOSAR chez l'enfant est la même que chez l'adulte.

Lors de la préparation de la cytarabine pour l'administration à des nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, il ne faut pas utiliser de diluants contenant de l'alcool benzylique (voir la rubrique 4.4).

PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVANT LA MANIPULATION OU L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

Les instructions relatives à la dilution de la médication et à la manipulation de médicaments cytotoxiques (voir rubrique 6.6) doivent être suivies concernant l'administration et la manipulation de CYTOSAR. Une série de précautions doivent être prises pour garantir la protection du personnel médical qui manipule le produit ainsi que leur environnement (voir rubrique 6.6).

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), à moins que le clinicien estime que ce traitement constitue l'alternative la plus prometteuse pour le patient.

Encéphalopathies dégénératives et toxiques, en particulier après l'utilisation de méthotrexate ou un traitement par radiations ionisantes.

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 CYTOSAR 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/mm³. 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).

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/m²), 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 réversible et 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 somnolence, des convulsions et le coma,
- ulcérations intestinales graves incluant la pneumatose kystique de l'intestin aboutissant à une péritonite.
- septicémie et abcès hépatique.
- œdème 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 œdème pulmonaire se sont produits après des schémas d'administration de doses élevées de cytarabine. Un syndrome de détresse respiratoire soudaine, évoluant rapidement vers l'œdème pulmonaire et une cardiomégalie objectivable à la radiographie, ont été décrits après l'administration expérimentale de doses élevées de cytarabine pour traitement d'une rechute leucémique.

Chez des patients traités à la cytarabine à doses expérimentales élevées associée 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 doses élevées de cytarabine, de daunorubicine et d'asparaginase, une polyneuropathie périphérique motrice et sensorielle s'est produite chez des patients adultes présentant de la leucémie myéloblastique aiguë. 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.

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.

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.

Population pédiatrique : Une paralysie ascendante progressive et fatale fut décrite dans une phase tardive chez des enfants présentant une leucémie myéloïde aiguë 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 de cytarabine. 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 doses réduites chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

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

Effets neurologiques : Des cas d'effets indésirables neurologiques graves allant de maux de tête à la paralysie, au coma et à des épisodes de type AVC ont été rapportés, le plus souvent chez des enfants et des adolescents recevant la cytarabine par voie intraveineuse en association à du méthotrexate par voie intrathécale.

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.

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

Effets immunosuppresseurs/Susceptibilité augmentée aux infections : Les infections causées par des virus, des bactéries, des champignons, des parasites ou des saprophytes dans diverses parties du corps peuvent être liées à l'utilisation de la cytarabine après l'administration de doses immunosuppressives qui affectent l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être bénignes, mais peuvent aussi être graves ou même, dans certains cas, fatales. (Voir rubrique 4.8). En outre, 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.

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 décrites.

Toxicité de l'alcool benzylique: Lors de la préparation de la cytarabine pour un traitement par voie intraveineuse à doses élevées ou par voie intrathécale, ou lors de l'administration à des nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 3 ans, il ne faut pas utiliser de diluants contenant de l'alcool benzylique comme conservateur. Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans conservateur peut être utilisée (voir la rubrique 4.2). L'alcool benzylique a été associé à des événements indésirables graves, y compris le « Gasping Syndrome » et le décès chez des patients pédiatriques

Grossesse

Pendant la grossesse, Cytosar ne doit être administré que sur indication stricte, les avantages du médicament pour la mère doivent être évalués en fonction des risques possibles pour le fœtus (voir rubrique 4.6).

Excipient à effet notoire

Cytosar 100 mg, solution injectable et cytosar 1g et 2g, solutions à diluer pour perfusion contiennent moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d.- qu'ils sont essentiellement "sans sodium".

Cytosar 500 mg, solution injectable contient 66,75 mg de sodium par flacon.

A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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.

Autres médicaments immunosuppresseurs utilisés en combinaison avec la cytarabine : Les infections causées par des virus, des bactéries, des champignons, des parasites ou des saprophytes dans diverses parties du corps peuvent être liées à l'utilisation de la cytarabine, en combinaison avec d'autres médicaments- y compris les vaccins vivants- ayant des propriétés immunosuppressives, après administration de doses immunosuppressives qui affectent l'immunité cellulaire ou humorale . Ces infections peuvent être bénignes, mais peuvent aussi être graves ou même, dans certains cas, fatales. (voir rubrique 4.8).

Digoxine : Chez les patients recevant de la β -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 : Les données cliniques ont démontré une possible diminution de l'efficacité de fluorocytosine associé à la cytarabine. Celle-ci peut être la conséquence d'une inhibition compétitive de l'absorption.

Méthotrexate : La cytarabine, administrée par voie intraveineuse en même temps que du méthotrexate par voie intrathécale, peut augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques graves tels que des maux de tête, une paralysie, un coma et des épisodes de type AVC (voir la rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de cytarabine chez les femmes enceintes. La cytarabine est connue pour sa tératogénicité chez certaines espèces animales (voir rubrique 5.3).

La cytarabine n'est pas recommandée pendant le premier trimestre et chez les femmes n'utilisant pas de contraception en raison du risque d'anomalies fœtales lié au traitement cytotoxique.

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 conseillées afin d'éviter une grossesse.

Des enfants normaux sont nés de mères exposées à la cytarabine pendant la grossesse (seule ou associée 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 fœtus 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 fœtus normaux ont été rapportés tandis qu'un autre rapport faisait mention d'effets fœtaux dont une rate agrandie et une anomalie chromosomique (trisomie-C) dans le tissu chorionique.

Une patiente enceinte ou susceptible de l'être au cours d'un traitement par cytarabine doit être avertie des risques potentiels pour le fœtus et l'opportunité de la poursuite de la grossesse doit être discutée avec elle. Si le traitement est instauré au cours du 2^e ou du 3^e trimestre de grossesse, les risques sont réels mais 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. Les hommes qui suivent un traitement de cytarabine et leur partenaire devraient être invités à utiliser une méthode contraceptive fiable. Par conséquent, les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si la cytarabine est excrétée dans le lait maternel. Sachant que beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que la cytarabine peut causer des effets indésirables sévères chez les nourrissons, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par cytarabine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité officielle n'a été rapportée. Cependant, la suppression des gonades, ce qui entraîne une aménorrhée ou une azoospermie, peut se produire chez les patients recevant de la cytarabine, en particulier en combinaison avec des agents alkylants. En général, ces effets semblent être liés à la dose et la durée du traitement et peuvent être irréversibles. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de cytarabine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été systématiquement étudiés.

4.8. **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité (voir aussi rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Etant 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, 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 aiguës de 50 mg/m² à 600 mg/m², 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^e au 9^e jour. On observe ensuite une brève augmentation qui atteint son maximum aux alentours du 12^e jour. Une seconde diminution plus importante atteint le nadir entre le 15^e et le 24^e 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^e et le 15^e 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, incluant les vaccins vivants, 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.

Lors d'un traitement à doses élevées, des cas d'abcès hépatique et de septicémie peuvent être observés.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Le syndrome cytarabine

Un syndrome cytarabine a été décrit par Castleberry. Ce dernier se caractérise par de la fièvre, des myalgies, une douleur osseuse, occasionnellement une douleur thoracique, des éruptions maculopapulaires, de la conjonctivite et des malaises. 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 de même que la poursuite du traitement à la cytarabine.

Les effets indésirables rapportés sont énumérés dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables (traitement aux doses habituelles et à doses élevées)

Infections et infestations :	
Très fréquent	Septicémie ^a , pneumonie, infection ^b
Fréquence indéterminée	Cellulite au site d'injection, abcès hépatique ^e ,
Affections psychiatriques :	
Fréquence indéterminée	Modifications de la personnalité ^{e,f} ,
Affections hématologiques et du système lymphatique :	

Très fréquent	Défaillance de la moelle osseuse, thrombocytopénie, anémie, anémie mégalo-blastique, leucopénie, numération diminuée des réticulocytes
Affections du système immunitaire :	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquence indéterminée	Appétit diminué, anorexie
Affections du système nerveux :	
Très fréquent	Trouble cérébral ^e , trouble cérébelleux ^e , somnolence ^e
Fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, vertiges, maux de tête, coma ^e , convulsions ^e , neuropathie périphérique motrice ^e , neuropathie périphérique sensitive ^e
Affections oculaires :	
Très fréquent	Trouble cornéen ^e , conjonctivite hémorragique aiguë ^e
Fréquence indéterminée	Conjonctivite ^c
Affections cardiaques :	
Fréquence indéterminée	Péricardite, cardiomyopathie ^{e,g} , bradycardie sinusale
Affections vasculaires :	
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^e , œdème pulmonaire ^e
Fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent	Stomatite, ulcération buccale, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissement, nausées, douleur abdominale
Fréquent	Colite nécrosante ^e
Fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère œsophagien, œsophagite, nécrose gastro-intestinale ^e , ulcère gastro-intestinal ^e , pneumatose intestinale ^e péritonite ^e
Affections hépatobiliaires :	
Très fréquent	Fonction hépatique anormale ⁱ
Fréquence indéterminée	Ictère, lésion hépatique ^e , hyperbilirubinémie ^e
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent	Alopécie ^h , rash
Fréquent	Ulcère cutané, exfoliation cutanée ^e , rash entraînant une desquamation ^e
Fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides, lentigo
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses :	
Très fréquent	Syndrome cytarabine
Affections du rein et des voies urinaires :	

Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique, réaction au site d'injection ^d
Investigations :	
Très fréquent	Biopsie anormale de moelle osseuse, test anormal de frottis sanguin
^a également observé en cas de traitement à doses élevées à une fréquence indéterminée ^b peuvent être légères, mais parfois sévères, voire fatales ^c éventuellement avec rash ^d douleur et inflammation au site d'injection sous-cutanée ^e effets indésirables rapportés en association avec un traitement à doses élevées ^f les modifications de la personnalité ont été rapportées conjointement à une dysfonction cérébrale et cérébelleuse ^g fatale ^h également observée fréquemment avec un traitement à doses élevées ⁱ fonction hépatique anormale transitoire avec élévation des transaminases sériques et de la bilirubine	

Effets indésirables liés au traitement à doses élevées

Effets indésirables associés au traitement à doses élevées (mentionnées dans le tableau ci-dessus) à prendre en compte lors de la prescription : abcès hépatique, modifications de la personnalité, trouble cérébral, coma, convulsions, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensorielle, trouble cérébelleux, somnolence, trouble cornéen, conjonctivite hémorragique aiguë, cardiomyopathie, bradycardie sinusale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, colite nécrosante, nécrose gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, pneumatose intestinale, péritonite, lésion hépatique, hyperbilirubinémie, exfoliation cutanée et rash entraînant une desquamation (voir rubrique 4.4).

Thérapie à doses élevées - Affections du système nerveux

Le risque de toxicité sur le SNC augmente si le traitement par la cytarabine – par voie IV à forte dose - est combiné avec un autre traitement toxique pour le système nerveux central tel que la radiothérapie ou des doses élevées d'un agent cytotoxique.

Autres effets indésirables

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/m²) en combinaison ou non avec d'autres agents chimiothérapeutiques (amsacrine, daunorubicine, étoposide).

Un syndrome de détresse respiratoire soudaine, évoluant rapidement vers l'œdème pulmonaire et une cardiomégalie objectivable à la radiographie, a été décrit après l'administration expérimentale de doses élevées 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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables de la cytarabine chez les patients pédiatriques était similaire à celui des adultes.

Des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi chez l'enfant sont également abordées à la rubrique 4.4.

Autres populations

Des examens d'événements rapportés chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale n'ont pas mis en évidence de nouvelles informations de sécurité suggérant une sévérité accrue de ces événements ou une sensibilité accrue à ces événements dans cette population de patients.

Des mises en garde spéciales et des précautions d'emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale sont également abordées à la rubrique 4.4.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote pour le surdosage de cytarabine. Des doses de 4,5 g/m² administrés en perfusion IV 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : le CYTOSAR est un anti-métabolite. Code ATC : L01BC01

Bien que l'on ne connaisse pas encore complètement son mécanisme d'action, il semble que la cytarabine agisse par une inhibition de l'ADN-polymérase. Une quantité limitée mais significative de cytarabine a été relevée dans l'ADN et dans l'ARN.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

a) Absorption :

CYTOSAR n'est pas actif par voie orale ; moins de 20 % de la dose administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

S'il est administré par perfusion intraveineuse continue, on peut atteindre des concentrations plasmatiques relativement constantes.

20 à 60 minutes après une administration sous-cutanée ou intramusculaire de CYTOSAR, on obtient des concentrations plasmatiques maximales nettement inférieures à celles obtenues après une administration par voie intraveineuse.

Pour une même posologie, les concentrations sériques de cytarabine peuvent considérablement varier d'un patient à l'autre. Certaines études suggèrent que ces variations sont liées à la réponse clinique ; des concentrations sériques élevées offrent la meilleure chance de rémission hématologique.

b) Distribution :

Pour des concentrations sériques thérapeutiques (0,005 à 1,0 mg/l), 13,3 % de la cytarabine sérique étaient liés aux protéines. Le pourcentage de substance liée était indépendant de la concentration du médicament dans les limites mentionnées. Au cours d'expériences réalisées avec des doses de 2 à 3 g/m² de cytarabine administrées par voie intraveineuse, toutes les 12 heures, on a observé une forte pénétration dans le système nerveux central. Il se peut que des doses de cette importance puissent permettre une distribution plus complète de la cytarabine dans l'arachnoïde - et peut-être également dans le parenchyme cérébral - que les doses intrathécales standard.

Chez les patients qui ont reçu des doses standard de cytarabine par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée continue, la concentration du liquide céphalorachidien n'a pas été influencée par le mode d'administration.

c) Biotransformation :

La cytarabine est métabolisée par la déoxycytidinekinase et par d'autres nucléotidases en nucléotide triphosphate, un inhibiteur efficace de l'ADN-polymérase. CYTOSAR est converti sous sa forme active par phosphorylation dans les blastocytes leucémiques et dans la moelle osseuse saine.

La cytarabine est rapidement désaminée par la cytidine désaminase en métabolite inactif, l'uracil arabinoside (1-β-D-arabinofuranosyluracil). Ce processus s'effectue principalement dans le foie et, dans une moindre mesure, dans le sang et des autres tissus. On admet que l'équilibre entre les taux de kinase et de désaminase puisse constituer un facteur important dans la détermination de la sensibilité ou de la résistance de la cellule à la cytarabine.

d) Élimination :

Après une perfusion rapide de CYTOSAR par voie intraveineuse, l'élimination du plasma s'effectue en deux phases : une première phase de distribution d'une demi-vie d'environ 10 minutes suivie d'une seconde phase d'élimination d'une demi-vie de 1 à 3 heures. Après 24 heures, on peut retrouver dans les urines ± 80 % de CYTOSAR administré, dont ± 90 % sous forme de 1-β-D-arabinofuranosyluracil.

5.3 Données de sécurité préclinique

La principale toxicité dose-limitante de la cytarabine observée dans toutes les espèces testées, est une myélosuppression manifestée par une mégalo blastose, une réticulocytopenie, une leucopénie ou une thrombocytopenie. Les autres organes cibles sont entre autres le foie, les reins et le cerveau. Des lésions chromosomiques étendues, y compris des cassures de chromatides, ont été causées par la cytarabine, et une transformation maligne des cellules de rongeurs en culture a été rapportée. La cytarabine est embryotoxique et tératogène et a induit une toxicité péri- et post-natale chez différentes espèces. Aucune étude formelle de fertilité n'a été rapportée, cependant, des anomalies de la tête des spermatozoïdes ont été observées après un traitement par la cytarabine chez les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CYTOSAR 100 mg et 500 mg solution injectable :

Chlorure de sodium - Acide chlorhydrique concentré - Hydroxyde de sodium - Eau pour préparations injectables.

CYTOSAR 1 g et 2 g solution à diluer pour perfusion :

Acide chlorhydrique concentré - Hydroxyde de sodium - Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

La cytarabine s'est avérée physiquement incompatible avec l'héparine, l'insuline, le 5-fluorouracil, le succinate sodique de méthylprednisolone et des pénicillines comme la nafcilline, l'oxacilline et la pénicilline G.

L'incompatibilité peut toutefois dépendre de plusieurs facteurs (par exemple concentrations médicamenteuses, diluants spécifiques, pH obtenu et température). Pour obtenir plus d'informations sur l'incompatibilité, veuillez consulter les références spécifiques.

La cytarabine ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le tableau de la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

18 mois

La date de péremption (mois/année) figure sur l'emballage après la mention « EXP. » (EXP.= date de péremption).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température entre 15 – 25 °C et à l'abri de la lumière.

En cas de formation d'un dépôt suite à une exposition involontaire à des températures inférieures à 15 °C, pendant le transport ou le stockage, ce dépôt peut être dissous en réchauffant doucement le produit à 55 °C, en l'agitant de manière adéquate. Laisser refroidir le produit avant de l'utiliser.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon CytoSafe en polypropylène

CYTOSAR 100 mg, solution injectable : 1 flacon de 5 ml par boîte

CYTOSAR 500 mg, solution injectable : 1 flacon de 25 ml par boîte

CYTOSAR 1 g, solution à diluer pour perfusion : 1 flacon de 10 ml par boîte

CYTOSAR 2 g, solution à diluer pour perfusion : 1 flacon de 20 ml par boîte

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les solutions de 100 mg et 500 mg sont administrées par voie intraveineuse, intrathécale ou sous-cutanée.

Les concentrés de 1 g et 2 g sont dilués avant d'être administrés par voie intraveineuse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit cytotoxique.

La cytarabine étant un médicament cytotoxique, des précautions doivent être prises concernant sa manipulation. CYTOSAR solution injectable/solution à diluer pour perfusion ne peut être dilué que par du personnel possédant une expérience en la matière. La dilution doit avoir lieu dans une enceinte de sécurité de classe II spécifiquement prévue à cet effet. Le port d'un tablier de protection, d'un masque, de gants de protection et de lunettes de sécurité appropriées est obligatoire lors de la manipulation de cytarabine. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et soigneusement la zone contaminée au savon et à l'eau. Ne pas manipuler de médicaments cytotoxiques tels que la cytarabine pendant la grossesse.

Stabilité et compatibilité après la reconstitution

Les préparations et les conditions compatibles avec la cytarabine ainsi que la stabilité de ces préparations sont résumées dans le tableau suivant.

1. Traitement à doses faibles

Concentration de CYTOSAR	Autres médicaments	Concentration	Perfusion	Température	Temps	Réceptacle
/	/	/	- lactate de Ringer - glucose 5 % dans l'eau - chlorure de sodium 0,9 % - glucose 5 % dans chlorure de sodium 0,9 %	5 °C	24 h.	/
0,5 mg/ml	/	/	- eau pour préparations injectables	22°C	7 j.	/
16 mcg/ml	sulfate de vincristine	4 mcg/ml	- glucose 5 % dans l'eau	/	8 h.	/
0,2 mg/ml 1 mg/ml	bicarbonate de soude	50 mmol Na ⁺ /l	- glucose 5 % dans l'eau - glucose 5 % dans 0,2 % chlorure de sodium	8 °C ou 22°C	7 j.	verre chlorure de polyvinyl (PVC)
0,4 mg/ml	phosphate sodique de prednisolone	0,2 mg/ml	- glucose 5 % dans l'eau	/	8 h.	/
0,8 mg/ml	céphalotine sodique	1 mg/ml	- glucose 5 % dans l'eau	/	8 h.	/
2 mg/ml	chlorure de potassium	50 mmol K ⁺ /500 ml	- glucose 5 % dans l'eau - chlorure de sodium 0,9 %	22°C	8 j.	/

2. Traitement à doses élevées

Concentration de CYTOSAR	Autres médicaments	Concentration	Perfusion	Température	Temps	Récipient
2 g/250 ml 6 g/250 ml 8 g/250 ml	/	/	- glucose 5 % dans l'eau - glucose 5 % dans 0,2 % chlorure de sodium - glucose 5% dans 0,9 % chlorure de sodium	- 20 °C ou 4 °C ou 22°C	7 j.	Verre chlorure de polyvinyl (PVC)

La cytarabine est compatible avec le méthotrexate. Des études documentées dans la littérature indiquent que le méthotrexate et la cytarabine sont physiquement et chimiquement stables dans des mélanges intraveineux à différentes concentrations et dans divers vecteurs typiques.

Cytarabine à injecter et les solutions pour perfusion préparées à partir de celui-ci ne contiennent pas d'agents antimicrobiens.

Il est donc recommandé que la dilution ultérieure soit effectuée immédiatement avant l'utilisation et que la perfusion soit commencée aussi rapidement que possible après la préparation du mélange. La perfusion doit être terminée dans les 24 heures suivant la préparation et le résidu doit être éliminé.

Écoulements et élimination de produits cytotoxiques

En cas de fuite du flacon, restreindre l'accès à la zone. Utiliser deux paires de gants de protection (en latex), un masque respiratoire, un tablier de protection et des lunettes de sécurité. Limiter la dispersion des écoulements en absorbant le médicament avec un matériau absorbant, par exemple du papier. Les écoulements peuvent être traités avec une solution d'hypochlorite de sodium à 5%. Recueillir le matériau absorbant usagé et les autres déchets dans un conteneur en plastique intact et y apposer un autocollant d'avertissement DÉCHETS CYTOSTATIQUES. Les déchets doivent être incinérés à 1100°C pendant au moins une seconde. Pour finir, nettoyer la zone abondamment à l'eau.

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

PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine, 17 – B-1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CYTOSAR 100 mg, solution injectable : BE 176565

CYTOSAR 500 mg, solution injectable : BE 176574

CYTOSAR 1 g, solution à diluer pour perfusion : BE 176601

CYTOSAR 2 g, solution à diluer pour perfusion : BE 176617

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

A. Date de première autorisation

CYTOSAR 100 mg, solution injectable : 09/07/1996

CYTOSAR 500 mg, solution injectable : 09/07/1996

CYTOSAR 1 g, solution à diluer pour perfusion : 09/07/1996

CYTOSAR 2 g, solution à diluer pour perfusion : 09/07/1996

B. Date de dernier renouvellement :

04/06/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2017

BEL 17H16