



ARACYTINE® 1 g

Poudre pour perfusion, boîte de 1 flacon

cytarabine

Date: 5/2017. Version n° 0.02

Marché de référence : France

Tunisie

**« Mention Légale Longue »**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ARACYTINE 1 g, poudre pour solution pour perfusion (I.V.)**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Cytarabine .....1 g

Pour un flacon de poudre.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution pour perfusion (I.V.).

**4. DONNEES CLINIQUES**

#### 4.1. Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës myéloblastiques notamment en rechute.
- Leucémies aiguës myéloblastiques dites réfractaires (rechutant en cours de traitement).
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute, et leucémies secondaires.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

La cytarabine doit être administrée en milieu hospitalier, sous stricte surveillance médicale.

- Avant utilisation, la cytarabine peut être reconstituée avec le solvant ci-dessous :
  - eau pour préparation injectable.

Les volumes de solvant à utiliser pour la reconstitution sont comme suit :

- Cytarabine 500 mg est reconstituée avec 10 ml de solvant.
- Cytarabine 1 g est reconstituée avec 10 ml de solvant.
- Cytarabine 2 g est reconstituée avec 20 ml de solvant.
- A ce fort dosage, la cytarabine 1 g est administrée en perfusion intraveineuse dans 250 ml de solution isotonique de glucose ou de solution isotonique de chlorure de sodium d'une durée de 1 à 3 heures, à une posologie de 2 à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures ; soit 4 à 6 g/m<sup>2</sup>/24 heures pendant 6 jours (soit 12 doses au total par cure).
- Ne pas utiliser de solvant contenant de l'alcool benzylique.

#### ADAPTATION POSOLOGIQUE :

- La fréquence des cures est fonction du résultat thérapeutique et de la toxicité hématologique et extra-hématologique.
- Des contrôles répétés, sanguins et médullaires devront être effectués, surtout en début de traitement. Les fonctions hépatiques et rénales seront également surveillées.
- L'adaptation de la posologie se fait en fonction des résultats des examens sanguins et médullaires (myélogramme). Habituellement, le traitement est interrompu si :
  - les plaquettes sont inférieures à 50 000 /mm<sup>3</sup>,
  - les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1000/ mm<sup>3</sup>.
- La reprise du traitement se fait dès que les chiffres des numérations le permettent et dès que les cellules blastiques réapparaissent dans le sang ou dans la moelle. Le fait d'attendre la normalisation de la numération pour reprendre le traitement est préjudiciable au contrôle ultérieur de la maladie.
- Les posologies seront aussi modifiées en cas de phénomènes toxiques autres qu'hématologiques et en cas d'association à d'autres agents chimiothérapeutiques.
- La cytarabine peut être utilisée en monothérapie et en association. Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés. L'ARA-C, à la dose de 3 g/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. de 1 à 3 heures toutes les 12 heures pendant 4 à 6 jours, a pu être associée à de l'adriamycine (30 mg/m<sup>2</sup> J6 et J7), à de l'asparaginase (6000 unités/m<sup>2</sup>), à de la rubidazole, à de l'AMSA (150 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour x 3), avec des résultats thérapeutiques significatifs. La toxicité hématologique est souvent plus prononcée, de même que la toxicité digestive, notamment sous forme de mucite.

### **Attention :**

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

### **Modalités de manipulation :**

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Celles communes à toute thérapeutique cytotoxique.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou du traitement par les radiations ionisantes.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle - zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

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

La cytarabine doit être administrée sous stricte surveillance médicale, en particulier au cours du traitement d'induction : on pratiquera de façon répétée une numération de la formule sanguine, examens médullaires (myélogramme) afin d'apprécier les résultats thérapeutiques et la toxicité hématologique du traitement.

La cytarabine est un puissant myélosuppresseur : elle peut entraîner une hypoplasie ou une aplasie médullaire dont la sévérité dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé.

Insuffisance médullaire préexistante : la cytarabine peut être administrée en cas de nécessité absolue.

Le traitement doit dans ce cas être initié avec prudence.

Les patients recevant ce traitement doivent être placés sous surveillance médicale stricte.

Pendant la phase d'induction une numération des globules blancs et des plaquettes doit être réalisée quotidiennement. Des examens médullaires doivent être réalisés fréquemment une fois que les cellules blastiques ont disparu du sang périphérique.

Il conviendra de considérer la possibilité de suspendre ou de modifier le traitement lorsque l'insuffisance médullaire médicamenteuse entraîne une réduction du nombre de plaquettes à moins de 50 000 ou de polynucléaires neutrophiles à moins de 1000/mm<sup>3</sup>. Il se peut que le nombre d'éléments figurés continue à diminuer après l'arrêt du traitement pour atteindre les valeurs les plus basses après une période sans traitement de 12 à 24 jours. Si cela est indiqué, la reprise du traitement peut se faire lorsque des signes nets de réparation médullaire apparaissent.

Un équipement spécial doit être disponible afin de pouvoir gérer les complications, potentiellement fatales de l'insuffisance médullaire (infections résultant d'une granulopénie et autre diminution des défenses de l'organisme, hémorragies secondaires à la thrombopénie).

On surveillera les fonctions hépatiques et rénales. Les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale présentent un risque plus important de toxicité sur le système nerveux central après administration de fortes doses de cytarabine. Il faudra donc utiliser le produit avec précaution en réduisant les doses chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

Syndrome de lyse tumorale : comme toute chimiothérapie antileucémique, la cytarabine induit une hyperuricémie secondaire à la lyse cellulaire : on surveillera le taux d'acide urique pendant le traitement et on préviendra l'hyperuricémie.

Les patients recevant des doses élevées de cytarabine doivent être suivis afin de détecter des signes de neuropathie, car il peut être nécessaire de modifier le schéma d'administration et les doses pour éviter des troubles neurologiques irréversibles (voir rubrique 4.8).

La vaccination avec un vaccin vivant est contre-indiquée chez les patients recevant de la cytarabine (voir rubrique 4.5).

L'association de ce médicament est déconseillée avec la phénytoïne (et par extrapolation la fosphénytoïne) (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer traitées (voir rubrique 4.6) :

Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.

Hommes traités (voir rubrique 4.6) :

Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.

Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.

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

##### **Interactions médicamenteuses**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tiocloमारol, warfarine).

### **Interactions communes à tous les cytotoxiques**

#### **Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3)**

+ **Vaccins vivants atténués** (contre fièvre jaune, varicelle - zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie :

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

#### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

+ **Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)** : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

##### **+ Antivitamines K**

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

#### **Association à prendre en compte**

+ **Immunosuppresseurs (ciclosporine, éverolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)**

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

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

### **Grossesse**

Les femmes en âge de procréer traitées par la cytarabine doivent utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et un mois après la fin du traitement.

Compte tenu des données disponibles, la cytarabine ne sera administrée pendant la grossesse que si la pathologie met en jeu le pronostic vital de la mère. En effet, les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez différentes espèces animales ont montré que la cytarabine est embryotoxique et a des effets tératogènes principalement sur le cerveau et le squelette.

Quelques cas de malformations congénitales des membres et de l'oreille externe ont été rapportés lors de l'exposition au premier trimestre de grossesse. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance échographique orientée est donc recommandée.

Des cas de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin ont été signalés.

A la naissance, la survenue d'ictère, d'insuffisance médullaire et d'hyperéosinophilie transitoires a été rapportée. Une surveillance biologique est donc indiquée dans les premières semaines de vie.

### **Allaitement**

L'excrétion de la cytarabine dans le lait maternel n'est pas connue. En raison des effets indésirables potentiellement graves pouvant être entraînés par la cytarabine chez les enfants allaités, la prise de cytarabine doit être contre-indiquée au cours de l'allaitement.

### **Fertilité**

La cytarabine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes.

Les patients traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.

Il est souhaitable que les hommes traités par la cytarabine ou leur partenaire utilisent une méthode contraceptive de manière à éviter une conception pendant le traitement du patient et dans les 3 mois suivant la fin du traitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés, les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine sans l'avis d'un professionnel de santé.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité d'emploi**

##### Affections hématologiques et du système lymphatique :

La cytarabine est un agent antinéoplasique qui entraîne une myélodépression. Son administration entraîne donc une aplasie ou une hypoplasie médullaire responsable d'anémie, granulopénie, thrombopénie, mégalo blastose et chute du taux de réticulocytes.

La sévérité de l'aplasie dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé. En relation avec l'aplasie, des complications hémorragiques ou infectieuses graves peuvent venir compliquer secondairement la cure de chimiothérapie.

##### Infections et infestations :

Des infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires et saprophytiques peuvent être associées à l'utilisation de la cytarabine seule ou en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs affectant l'immunité cellulaire ou humorale. Ces infections peuvent être légères, mais elles peuvent aussi être graves et parfois fatales.

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés chez des patients traités avec des doses intermédiaires de cytarabine associée ou non à d'autres agents de chimiothérapie, sans que cela ait pu être associé de façon claire à la cytarabine.

##### Affections gastro-intestinales :

Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide. Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités avec de la cytarabine en association avec d'autres médicaments.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

Le syndrome cytarabine se caractérise par élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashes maculopapuleux, conjonctivite et sensation de malaise général. Ce syndrome survient 6 à 12 heures après l'administration du produit.

Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.

**Investigations :**

Dans de rares cas, une hyperuricémie secondaire à la lyse blastique peut être induite par le traitement à la cytarabine; il sera donc nécessaire de surveiller le taux d'acide urique dans le sang et les urines.

Les données de sécurité sont issues des bases de données internes de pharmacovigilance et des recherches bibliographiques.

**Tableau récapitulatif des effets indésirables (doses conventionnelles et fortes doses)**

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Infektions et infestations :</b>	
très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection <sup>a</sup>
fréquence indéterminée	Cellulite au point d'injection
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique :</b>	
très fréquent	Aplasie, insuffisance médullaire, thrombocytopénie, anémie, anémie mégaloblastique, leucopénie, neutropénie, diminution du taux de réticulocytes
<b>Affections du système immunitaire :</b>	
fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	
fréquent	Diminution de l'appétit
<b>Affections du système nerveux :</b>	
fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, étourdissements, maux de tête
<b>Affections oculaires :</b>	
fréquence indéterminée	Conjonctivite (voir syndrome cytarabine) <sup>b</sup>

<b>Affections cardiaques :</b>	
fréquence indéterminée	Péricardite, bradycardie sinusale
<b>Affections vasculaires :</b>	
fréquence indéterminée	Thrombophlébite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</b>	
rare	Pneumopathie interstitielle
fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngée
<b>Affections gastro-intestinales :</b>	
très fréquent	Stomatite, ulcère buccal, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, mucite
fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère de l'œsophage, œsophagite
<b>Affections hépatobiliaires :</b>	
très fréquent	Fonction hépatique anormale
fréquence indéterminée	Ictère
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	
très fréquent	Alopécie, rash
fréquent	Ulcère cutané
fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides, dermite exfoliative
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</b>	
très fréquent	Syndrome cytarabine
<b>Affections du rein et des voies urinaires :</b>	
fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein :</b>	
fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie.



<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b>	
très fréquent	Pyrexie
fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection <sup>c</sup>
<b>Investigations :</b>	
très fréquent	Biopsie de la moelle osseuse anormale, frottis sanguin anormal
rare	Hyperuricémie
<p><sup>a</sup> Infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires, parfois mortelles</p> <p><sup>b</sup> peut apparaître avec une éruption et peut être hémorragique en cas de thérapie à forte dose</p> <p><sup>c</sup> douleur et inflammation au site d'injection sous-cutanée</p>	

### **Description d'effets indésirables particuliers**

#### **Effets indésirables associés à la voie intrathécale :**

Les effets les plus fréquemment rapportés après administration par voie intrathécale sont des nausées, des vomissements et de la fièvre. Ces réactions sont légères.

Des accidents de neurotoxicité graves dont des paraplégies ont été rapportés lors d'administrations intrathécales combinées avec du méthotrexate et des corticostéroïdes et lors d'association d'injection intrathécale avec une administration systémique de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine.

Des cas de leucoencéphalites nécrosantes avec ou sans convulsion ont été rapportés. Certains de ces patients ont aussi été traités par méthotrexate et/ou hydrocortisone par voie intrathécale et par irradiation encéphalique.

Deux cas de cécité ont été décrits chez des sujets mis en rémission après polychimiothérapie intraveineuse et traitement préventif des greffes méningées avec cytarabine intrathécale et radiothérapie de l'encéphale.

#### **Effets indésirables associés aux fortes doses :**

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

Toxicité neurologique à forte dose.

Atteintes cérébelleuses de formes légère (dysarthrie et nystagmus) à grave (ataxie sévère pouvant être d'apparition retardée et dans certains cas définitive). Des épisodes de comas et des neuropathies périphériques sensibles et motrices ont aussi été rapportés. Des effets graves à mortels ont été observés chez des malades ayant antérieurement reçu d'autres traitements sur le système nerveux central (irradiation encéphalique) : il est recommandé de ne pas dépasser la dose individuelle recommandée et d'être très prudent chez les patients ayant déjà été traités par radiothérapie ou par voie intrathécale.

La toxicité neurologique semble associée au débit rapide d'administration.

Affections oculaires :

Des atteintes réversibles de la cornée et des conjonctivites hémorragiques ont été décrites après utilisation de fortes doses de cytarabine. Ces effets peuvent être prévenus ou diminués par l'instillation d'un collyre contenant des corticoïdes.

Affections cardiaques :

Des cas de cardiomyopathie pouvant être fatals ont été rapportés suite à l'utilisation expérimentale d'un traitement utilisé dans le cadre de transplantation médullaire, associant de fortes doses de cytarabine à du cyclophosphamide.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Une toxicité pulmonaire sévère, parfois fatale, un syndrome de détresse respiratoire et un œdème pulmonaire ont été rapportés après utilisation de fortes doses de cytarabine.

**Tableau récapitulatif des effets indésirables (fortes doses seulement)**

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Infections et Infestations :</b>	
fréquence indéterminée	Abcès hépatique
<b>Affections du système nerveux :</b>	
très fréquent	Trouble cérébral, trouble cérébelleux, somnolence
fréquence indéterminée	Coma, convulsion, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitive périphérique
<b>Affections oculaires :</b>	
très fréquent	Affection de la cornée
<b>Affections cardiaques :</b>	
fréquence indéterminée	Cardiomyopathie <sup>a</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</b>	
très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, toxicité pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales :</b>	
fréquent	Colite nécrosante
fréquence indéterminée	Nécrose gastro-intestinale, pneumatose de l'intestin, péritonite
<b>Affections hépatobiliaires :</b>	
fréquence	Atteinte hépatique, hyperbilirubinémie

indéterminée	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	
fréquent	Desquamation cutanée

<sup>a</sup> pouvant entraîner le décès

### **Population pédiatrique**

Le profil des effets indésirables de la cytarabine a été similaire dans la population pédiatrique par rapport aux adultes.

### **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 le système national de déclaration.

## **4.9. Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La dose de 4,5 g/m<sup>2</sup> en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures en 12 doses provoque une toxicité du système nerveux central irréversible et létale.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Agents Antinéoplasiques – Antimétabolites – Analogue de la pyrimidine, code ATC : L01BC01**

Antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire).

La cytotoxicité de la cytarabine dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui incorporé à l'ADN en bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases.

L'utilisation de hautes doses de cytarabine a montré qu'elles permettent de vaincre la résistance des cellules leucémiques ne répondant plus aux doses conventionnelles du produit.

Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance :

- augmentation de la quantité de substrat,
- augmentation du pool intracellulaire d'ARA-CTP : il existe une corrélation positive entre la rétention intracellulaire d'ARA-CTP et le pourcentage de cellules en phase S.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Pharmacocinétique de la cytarabine utilisée à haute dose : la pharmacocinétique de la cytarabine à haute dose (H.D ARA C) est bicompartimentale (modèle à 2 compartiments).

Après administration intraveineuse d'une dose de 2 à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures en perfusion d'une heure sur 5 à 6 jours (10 à 12 doses), les concentrations plasmatiques

en fin de perfusion sont de l'ordre de :  $19,96 \pm 8,02 \mu\text{g/ml}$  et  $35 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$ . Les concentrations plasmatiques décroissent à l'arrêt de la perfusion, selon une courbe biexponentielle. Six heures après la fin de la perfusion, les concentrations obtenues correspondent à celles mesurées au "steady-state" après une perfusion continue de 24 heures de  $100 \text{ mg/m}^2$  de cytarabine.

Par comparaison avec la cinétique de la cytarabine à dose conventionnelle, les hautes doses produisent un pic 200 fois supérieur.

De même le pic d'apparition d'ARA-U métabolite inactif est retardé avec les hautes doses puisqu'il n'apparaît qu'au bout de 15 minutes.

Aux doses conventionnelles :

- la  $T_{1/2 A}$  est de l'ordre de quelques minutes (10 en moyenne),
- la  $T_{1/2 B}$  est de l'ordre de quelques heures (1 à 3).

Liaison aux protéines : 14 % de la cytarabine environ est liée aux protéines plasmatiques.

Clairance rénale plus lente avec les hautes doses, de l'ordre de  $232 \pm 33,4 \text{ ml/min/m}^2$ .

La cytarabine administrée par voie générale (IV) passe la barrière hémato-encéphalique : après une dose de 1 à  $3 \text{ g/m}^2$  en perfusion de 1 à 3 heures, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont de l'ordre de 100 à 300 ng/ml.

Le produit diffuse aussi dans la salive, la rate, les reins, le tube digestif, le thymus, la moelle osseuse et les larmes. On ne sait pas si la cytarabine passe dans le lait maternel.

Activation de la cytarabine en ARA-CTP métabolite actif :

Passage de la membrane cellulaire par une diffusion facilitée selon le gradient de concentration à haute concentration, par un mécanisme utilisant un transporteur à faible concentration.

Activation enzymatique par phosphorylations successives : les enzymes qui activent l'ARA-C sont celles qui assurent l'activation du ribonucléoside naturel, la déoxycytidine.

Deux enzymes jouent un rôle important : déoxycytidine kinase (ARA-C  $\rightarrow$  ARA-CMP) et déoxycytidilate kinase (ARA-CMP  $\rightarrow$  ARA-CDP).

Le métabolite actif formé est l'ARA-CTP (arabinofuranosylcytosine tri-phosphate). La formation de l'ARA-CTP est une condition nécessaire à la cytotoxicité du produit mais n'est semble-t-il pas la seule : d'autres mécanismes interviennent.

Catabolisme :

La cytarabine est dégradée en ARA-U (arabinofuranosyl uracile), métabolite inactif, par la cytidine déaminase, enzyme présente dans de nombreux tissus mais principalement dans le foie et aussi dans les cellules leucémiques et la moelle. Cette enzyme est la cible de nombreux phénomènes d'activation ou d'inhibition.

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

Les études de toxicité chez la souris, le rat et le chien par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et intra-articulaire ont montré que les organes cibles sont : le système hématopoïétique (mégalo-blastose, réticulocytopenie, leucopénie, thrombocytopenie, et anémie), le cerveau (destruction des fonctions cérébrales et

cérébelleuses) et dans une moindre mesure le foie (élévation modérée des enzymes hépatiques à insuffisance hépatique) et les reins (néphrotoxicité). La sévérité de la toxicité est dose-dépendante. Les autres effets observés sont : une toxicité pulmonaire, gastro-intestinale (diarrhées, ulcérations), cardiomyopathie, des conjonctivites et des rashes cutanés.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée, mais des effets sur la fertilité mâle ont été rapportés chez la souris. La cytarabine est embryotoxique et tératogène (cerveau et squelette) et est responsable d'une toxicité péri- et post-natale chez de nombreuses espèces. Administrée à des rats nouveau-nés à la dose de 4mg/kg/j, la cytarabine a provoqué des retards de développement.

La cytarabine est mutagène et clastogène.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Sans objet.

### **6.2. Incompatibilités**

Il existe une incompatibilité physico-chimique de la cytarabine avec l'héparine, l'insuline, le 5-fluoro-uracile, la nafcilline, l'oxacilline, la pénicilline G, le solu-B (solution injectable de vitamines du groupe B, vitamines C et PP) et l'hémisuccinate de méthylprednisolone.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2. S'assurer de la compatibilité avant de le mélanger ou de l'associer à toute autre substance.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

Après ouverture/reconstitution/dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

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

Pas de précaution particulière de conservation.

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

1 g en flacon (verre) ; boîtes de 1 et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

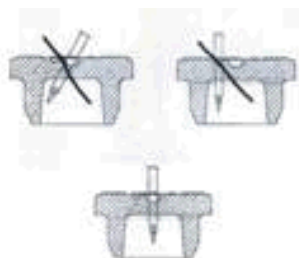
La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

Ne pas utiliser une solution dans laquelle un léger trouble serait apparu.

La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 Gauges). L'utilisation d'une aiguille

de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon ou de fragments de bouchon dans le flacon.

A l'aide de l'aiguille, percez au centre de l'opercule de façon perpendiculaire au bouchon selon le schéma donné ci-dessous :



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

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

**PFIZER HOLDING FRANCE**

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- **10803071H**: 1 g en flacon (verre) ; boîte de 1.

## **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

25 Avril 2017.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.

Réservé aux spécialistes en oncologie, hématologie et en médecine interne.