

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr**CYTOSAR

**Cytarabine pour injection, USP  
Poudre lyophilisée pour injection  
(100 mg, 500 mg, 1 g et 2 g)**

**Solution de cytarabine pour injection, norme du fabricant  
Solution pour injection  
(20 mg/mL et 100 mg/mL)**

**Agent antileucémique**

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Avenue Royalmount, bureau 100  
Montréal, Quebec  
H4P 2T4

Date de révision:  
17 mai 2017

Numéro de contrôle: 204769

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	17
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENT PHARMACEUTIQUES.....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	32
TOXICOLOGIE.....	32
BIBLIOGRAPHIE .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>44</b>

# PrCYTOSAR

## Cytarabine pour injection, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Excipients d'importance clinique
Perfusion intraveineuse Injection sous-cutanée Injection intrathécale	Poudre lyophilisée 100 mg, 500 mg, 1 g et 2 g  Solution pour injection 20 mg/mL 100 mg/mL	Sans objet  <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cytosar (cytarabine) est essentiellement indiqué pour produire et maintenir une rémission dans la leucémie aiguë, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Cytosar s'est révélé utile pour traiter la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie myéloïde chronique (phase blastique), la leucémie lymphoïde aiguë et la myélose érythémique aiguë. Il peut être employé seul ou combiné avec d'autres agents antinéoplasiques; le traitement d'association donne de meilleurs résultats.

Un protocole d'association médicamenteuse (LSA<sub>2</sub> L<sub>2</sub>) comprenant Cytosar a été bénéfique à des enfants atteints de lymphome non hodgkinien.

Cytosar a été administré, par voie intrathécale, à des enfants atteints de leucémie lymphoïde aiguë nouvellement diagnostiquée, ainsi que dans le traitement de la leucémie méningée.

Il a été démontré que Cytosar à fortes doses, c'est-à-dire 2 à 3 g/m<sup>2</sup>, en perfusion intraveineuse de 1 à 3 heures toutes les 12 heures pendant 2 à 6 jours, accompagné ou non d'autres agents chimiothérapeutiques anticancéreux, est efficace pour traiter la leucémie à mauvais pronostic, la leucémie réfractaire et la rechute d'une leucémie aiguë.

Les rémissions obtenues avec Cytosar, mais non suivies d'un traitement d'entretien, ont été de courte durée.

## CONTRE-INDICATIONS

Cytosar (cytarabine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament. Des réactions anaphylactiques ont été associées au traitement par Cytosar (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance*).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Mises en garde et précautions importantes**

Cytosar (cytarabine) doit être prescrit uniquement par les médecins expérimentés dans le domaine des traitements anticancéreux. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi et il faut procéder régulièrement à un hémogramme et à l'examen des fonctions rénale et hépatique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction rénale, Surveillance et épreuves de laboratoire et SURDOSAGE*).

Lorsque Cytosar est administré à des nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance, il ne faut pas le reconstituer avec de l'alcool benzylique, une substance dont l'administration a été associée au « syndrome de halètement » (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Populations particulières, Enfants*). Il ne faut pas non plus utiliser un diluant qui contient de l'alcool benzylique lorsque Cytosar est administré à fortes doses ou par voie intrathécale (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Traitement à fortes doses et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Reconstitution, Poudre lyophilisée*).

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables cliniquement importants :

- Mycardiopathie avec décès subséquent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Traitement à fortes doses*).
- Toxicité parfois mortelle touchant l'appareil digestif (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Traitement à fortes doses*).
- Pancréatite aiguë (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).
- Toxicité touchant le système nerveux central, effets indésirables graves touchant le système nerveux, paraplégie, leucoencéphalopathie nécrosante et toxicité touchant la moelle épinière. Les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique peuvent présenter un risque plus élevé après un traitement à fortes doses (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction rénale, Système nerveux; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Traitement à fortes doses et Administration par voie intrathécale; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves; POSOLOGIE ET*

MODE D'ADMINISTRATION, Leucémie méningée – Voie intrathécale, SURDOSAGE *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- Infection (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire *et* RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Infections et infestations).
- Toxicité touchant les poumons, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et œdème pulmonaire (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire *et* RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Traitement à fortes doses).
- Dépression médullaire (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hématologiques; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Troubles hématologiques et lymphatiques *et* SURDOSAGE).

### **Généralités**

Avant d'entreprendre un traitement d'association, le médecin doit bien connaître la littérature médicale, les réactions indésirables, les mises en garde, les précautions et les contre-indications se rapportant à tous les médicaments qui seront administrés (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Polychimiothérapie).

Le traitement d'induction doit s'effectuer dans des installations dotées d'un laboratoire et de toutes les ressources nécessaires pour surveiller la tolérance au médicament et pour protéger et prendre en charge les patients dont la santé pourrait être compromise par la toxicité du médicament. Le principal effet toxique de Cytosar est la suppression médullaire, avec leucopénie, thrombopénie et anémie. Les effets toxiques moins graves incluent nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, aphtes buccaux et dysfonction hépatique (*voir* RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Avant d'envisager de prescrire Cytosar, le médecin comparera les avantages prévus pour le patient aux effets toxiques connus du médicament. De plus, le médecin doit avoir pris connaissance du texte qui suit avant de commencer le traitement.

L'administration rapide de fortes doses par voie intraveineuse se traduit souvent par de la nausée et des vomissements qui peuvent se prolonger plusieurs heures après l'injection. Ces réactions sont moins sévères avec la perfusion.

L'eau bactériostatique, un des diluants recommandés pour la reconstitution de Cytosar, contient de l'alcool benzylique (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Reconstitution, Poudre lyophilisée). L'alcool benzylique a été associé à un « syndrome de halètement » mortel chez des enfants. Comme les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être exposés à un risque accru de toxicité, on ne doit pas leur administrer de la cytarabine reconstituée avec un diluant qui contient de l'alcool benzylique (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

La cytarabine a provoqué d'importantes altérations chromosomiques, notamment des cassures chromosomiques, et des modifications malignes sur des cellules de rongeurs en culture ont été signalées (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

### **Système cardiovasculaire**

Traitement à fortes doses : On a signalé un cas d'aggravation d'une cardiomyopathie suivie du décès du patient, après l'administration expérimentale de fortes doses de Cytosar et de cyclophosphamide dans le cadre d'une préparation à la greffe de moelle osseuse. Cette réaction peut avoir été dépendante du schéma posologique (*voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Appareil digestif**

Des patients ayant reçu des doses habituelles de cytarabine avec d'autres médicaments en association ont présenté une sensibilité abdominale (péritonite) et une typhlite accompagnées d'une neutropénie et d'une thrombocytopénie. Les patients ont réagi favorablement à un traitement non chirurgical.

Traitement à fortes doses : Une toxicité grave et parfois mortelle touchant l'appareil digestif (différente de celle observée avec le traitement conventionnel par Cytosar) a été rapportée avec de fortes doses (2 à 3 g/m<sup>2</sup>) de Cytosar. Ces réactions comprennent une ulcération gastro-intestinale grave, notamment une pneumatose kystique de l'intestin aboutissant à une péritonite, une nécrose intestinale et une colite nécrosante.

### **Appareil génito-urinaire**

Syndrome de la lyse tumorale : Comme tout autre médicament cytotoxique, Cytosar peut provoquer une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules néoplasiques. Le médecin doit surveiller l'uricémie du patient et, s'il le faut, prendre des mesures pharmacologiques et d'appoint pour résoudre ce problème.

### **Système sanguin**

Cytosar (cytarabine) est un suppressif médullaire puissant. Le degré de suppression dépend du schéma posologique et de la dose administrée. Commencer le traitement prudemment chez les patients ayant déjà une suppression de la fonction médullaire par suite d'un traitement antérieur. Les patients recevant ce médicament doivent être sous stricte surveillance médicale; durant le traitement d'induction, une numération des leucocytes et des plaquettes doit être effectuée quotidiennement. Après la disparition des blastes du sang périphérique, effectuer des examens médullaires fréquents. Il faut disposer des moyens et des installations nécessaires pour traiter les complications (parfois mortelles) causées par la suppression médullaire (infection due à une granulocytopenie ou à l'insuffisance d'autres mécanismes immunitaires et hémorragie consécutive à une thrombocytopénie). Les patients traités par Cytosar doivent subir des examens périodiques de la moelle osseuse.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Chez l'humain, le foie peut détoxiquer une fraction importante de la cytarabine administrée. Après un traitement à fortes doses par Cytosar, le risque de toxicité touchant le SNC peut être plus élevé, en particulier, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il faut employer le médicament prudemment et à doses réduites chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Les patients traités par Cytosar doivent subir des examens périodiques de la fonction hépatique.

Pancréatite : Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients ayant reçu Cytosar en association avec d'autres médicaments.

Traitement à fortes doses : D'autres réactions ont été signalées à la suite de l'administration de fortes doses de Cytosar (2 à 3 g/m<sup>2</sup>), dont une septicémie et un abcès hépatique; des lésions hépatiques avec une augmentation de la bilirubinémie.

### **Système immunitaire**

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections : L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques comme la cytarabine peut entraîner des infections graves, parfois mortelles. Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients traités par la cytarabine; on peut administrer des vaccins inactivés, mais la réponse à de tels vaccins risque d'être diminuée.

### **Système nerveux**

Traitement à fortes doses : Une toxicité grave et parfois mortelle touchant le SNC (différente de celle observée avec le traitement conventionnel par Cytosar) a été rapportée avec de fortes doses (2 à 3 g/m<sup>2</sup>) de Cytosar : anomalies cérébrales et cérébelleuses comprenant des troubles de la personnalité, somnolence, convulsions, coma généralement réversible.

Des enfants souffrant d'une leucémie myéloïde aiguë et ayant reçu de la cytarabine par voies intrathécale et intraveineuse aux doses habituelles, en plus d'autres médicaments, ont présenté une paralysie ascendante progressive retardée, qui a été à l'origine d'un décès.

On a signalé des cas d'effets indésirables graves sur le système nerveux, variant de la céphalée à la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral, surtout chez des enfants qui ont reçu de la cytarabine administrée par voie intraveineuse en association avec du méthotrexate administré par voie intrathécale.

### **Fonction visuelle**

Traitement à fortes doses : On a signalé les réactions suivantes à la suite de l'administration de fortes doses (2 à 3 g/m<sup>2</sup>) de Cytosar : une toxicité réversible de la cornée et une conjonctivite hémorragique pouvant être prévenues ou limitées par l'instillation prophylactique d'un collyre de corticostéroïde.

### **Fonction rénale**

Après un traitement à fortes doses par Cytosar, le risque de toxicité touchant le SNC peut être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients traités par Cytosar doivent subir des examens périodiques de la fonction rénale.

### **Appareil respiratoire**

Traitement à fortes doses : Une toxicité grave et parfois mortelle touchant les poumons, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et un œdème pulmonaire ont été rapportés avec le traitement à fortes doses par la cytarabine. Après l'administration de fortes doses de Cytosar dans le cadre du traitement de rechute de la leucémie, on a signalé l'apparition d'une détresse respiratoire aiguë, évoluant rapidement vers l'œdème pulmonaire avec une importante cardiomégalie à la radiographie.

### **Sensibilité et résistance**

Des réactions anaphylactiques ont été associées au traitement par la cytarabine. On a rapporté un choc anaphylactique avec arrêt cardiorespiratoire aigu ayant nécessité la réanimation immédiatement après une injection i.v. de Cytosar.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

Fertilité masculine : Cytosar peut se retrouver dans le sperme. Les patients de sexe masculin qui n'ont pas subi de vasectomie doivent accepter d'avoir recours à un moyen de contraception efficace pendant leur traitement par Cytosar pour éviter que leur partenaire tombe enceinte (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et TOXICOLOGIE*).

### **Peau**

Érythrodysesthésie palmo-plantaire : Des cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (ou syndrome mains-pieds) sont survenus pendant le traitement par la cytarabine chez des adultes et des enfants. Un cas grave ayant été associé à la cytarabine et s'étant soldé par l'abandon du traitement a été signalé.

Traitement à fortes doses : De rares cas d'éruption cutanée grave avec desquamation ont été rapportés. L'alopécie complète est plus fréquente avec le traitement à fortes doses qu'avec le traitement habituel par Cytosar.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

La cytarabine est embryotoxique et tératogène; elle a été associée à une toxicité périnatale et postnatale chez différentes espèces. On a observé des anomalies de la tête des spermatozoïdes chez des souris qui avaient reçu de la cytarabine (*voir TOXICOLOGIE*).

Aucune étude n'a porté sur l'utilisation de la cytarabine chez la femme enceinte. On ne doit donc l'administrer à la femme enceinte ou susceptible de le devenir qu'après avoir sérieusement soupesé les bienfaits possibles et les risques potentiels pour la mère et l'enfant. Il faut conseiller



aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle et reproduction).

Des mères exposées à la cytarabine (seule ou en association avec d'autres médicaments) durant leur grossesse ont donné naissance à des enfants normaux; certains sont nés prématurément ou avec un faible poids. Certains des nouveau-nés normaux ont été suivis de l'âge de six semaines jusqu'à l'âge de sept ans, et aucune anomalie n'a été signalée. Un nourrisson, apparemment normal, est mort de gastro-entérite à l'âge de 80 jours.

Des cas d'anomalies congénitales (malformations distales des membres supérieurs et inférieurs, déformations aux extrémités et aux oreilles) ont été rapportés, en particulier à la suite de l'exposition du fœtus à un traitement systémique par la cytarabine durant le premier trimestre de la grossesse.

Des cas de pancytopenie, de leucopénie, d'anémie, de thrombocytopenie, de troubles électrolytiques, d'éosinophilie transitoire, d'élévation du taux des IgM et d'hyperpyrexie, de septicémie et de mort ont été signalés durant la période néonatale chez des nourrissons qui avaient été exposés à la cytarabine in utero. Certains de ces nourrissons étaient aussi des prématurés.

Des avortements thérapeutiques ont été effectués chez des femmes enceintes sous traitement par la cytarabine. Certains fœtus étaient normaux, mais d'autres présentaient une splénomégalie et une aberration chromosomique (trisomie C) dans le tissu chorionique.

Étant donné le risque d'anomalies associé au traitement cytotoxique, surtout durant le premier trimestre de la grossesse, il importe d'informer les femmes enceintes et celles qui pourraient le devenir durant le traitement par Cytosar des dangers pour le fœtus et de la décision à prendre concernant la poursuite de la grossesse. Le risque est réel, mais considérablement réduit si le traitement commence durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse. Même si des patientes traitées durant les trois trimestres de la grossesse accouchent d'enfants normaux, on conseille de surveiller l'état de santé de tels enfants.

L'eau bactériostatique, un des diluants recommandés pour la reconstitution de Cytosar, contient de l'alcool benzylique, un agent qui traverse la barrière placentaire (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si la cytarabine est excrétée dans le lait maternel, mais étant donné que de nombreux médicaments le sont et que la cytarabine pourrait entraîner de graves réactions indésirables chez l'enfant nourri au sein, il faut choisir entre l'allaitement et l'administration de cytarabine, tout en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

### **Enfants**

L'innocuité du médicament chez le nourrisson de moins de 1 an n'est pas établie.

Syndrome de halètement : La cytarabine ne doit pas être administrée aux nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance lorsqu'elle est reconstituée avec un diluant qui contient de

l'alcool benzylique. On a associé l'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Les symptômes du syndrome de halètement peuvent comprendre l'acidose métabolique, les convulsions, la bradycardie, la respiration haletante et le collapsus cardiovasculaire. Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent normalement une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle ayant été signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale d'alcool benzylique pouvant donner lieu à des manifestations de toxicité est inconnue. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie à détoxifier la substance. Les nourrissons prématurés et ceux de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité. Si la cytarabine est administrée à de fortes doses ou par voie intrathécale, il ne faut pas utiliser un diluant qui contient de l'alcool benzylique. Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation peut être employée pour la reconstitution (*voir aussi Mises en garde et précautions importantes*).

Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux *et* Peau.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il importe de surveiller de près les patients traités par Cytosar (cytarabine). Des numérations plaquettaires et leucocytaires fréquentes et des examens de la moelle osseuse sont obligatoires. Il faut envisager une interruption ou une modification du traitement si la numération des plaquettes tombe à moins de 50 000/mm<sup>3</sup> ou la numération des granulocytes polynucléaires à moins de 1 000/mm<sup>3</sup>. La numération des éléments figurés du sang périphérique peut continuer de baisser après l'arrêt du traitement et atteindre son chiffre le plus bas après 12 à 24 jours sans prise du médicament. Lorsqu'il le faut, on reprendra le traitement dès qu'on observera des signes certains d'une reprise de l'activité médullaire (d'après des examens successifs de la moelle osseuse). Si on diffère le traitement jusqu'à l'obtention de valeurs « normales » du sang périphérique, on court le risque que la maladie devienne réfractaire à l'activité du médicament.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

La liste qui suit fait état des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et/ou signalés spontanément après la commercialisation du médicament. La fréquence d'un effet indésirable est qualifiée d'« indéterminée » lorsque les données disponibles ne permettent pas de l'établir.

### **Troubles hématologiques et lymphatiques**

Cytosar (cytarabine) étant un suppressif médullaire, il peut provoquer une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie, une mégaloblastose ou une diminution du nombre des réticulocytes. La gravité de ces réactions dépend de la dose et du schéma posologique. On peut s'attendre à des modifications de la morphologie des cellules dans les frottis de moelle osseuse et de sang périphérique.

Une diminution biphasique du nombre des globules blancs survient à la suite de perfusions continues, pendant cinq jours, ou d'injections uniques de 50 à 600 mg/m<sup>2</sup> de Cytosar. Quels que soient la numération initiale, la posologie ou le schéma posologique, il y a une chute initiale dans les 24 heures; le point le plus bas est atteint entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour. Cette chute est suivie d'une brève hausse et d'un pic vers le douzième jour. Une deuxième chute, cette fois plus importante, atteint son point le plus bas entre le 15<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour. Les valeurs remontent rapidement à un niveau dépassant les valeurs de départ au cours des dix jours suivants. La chute des plaquettes est évidente le cinquième jour; leur nombre atteint son point le plus bas entre le 12<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour et remonte rapidement à un niveau dépassant les valeurs de départ au cours des 10 jours suivants.

### **Infections et infestations**

Cytosar, seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, administrés à des doses immunosuppressives influant sur l'immunité cellulaire ou humorale, a été associé à des infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires ou saprophytes dans toutes les parties du corps. Elles peuvent être bénignes ou graves, et parfois mortelles.

### **Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs**

#### **Syndrome de la cytarabine**

Castleberry et ses collaborateurs (1981) ont décrit un syndrome de la cytarabine. Celui-ci se caractérise par de la fièvre, des myalgies, des douleurs osseuses et parfois des douleurs thoraciques, une éruption maculo-papuleuse, une conjonctivite et un malaise. Il survient généralement dans les 6 à 12 heures suivant l'administration du médicament. Les corticostéroïdes se sont révélés utiles pour traiter ou prévenir ce syndrome. Si on juge que les symptômes peuvent se traiter, il faut envisager une corticothérapie et poursuivre le traitement par Cytosar.

### **Autres réactions indésirables**

#### **Traitement aux doses habituelles**

Les nausées et les vomissements sont les réactions indésirables les plus fréquentes après une injection intraveineuse rapide.

**Tableau 1 – Fréquence des effets indésirables du traitement par Cytosar aux doses habituelles**

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous en fonction des systèmes et organes touchés (classification MedDRA) et de leur fréquence.

Fréquence des effets indésirables établie en fonction de la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) : très fréquent (> 10 %), fréquent (> 1 %, ≤ 10 %), peu fréquent (> 0,1 %, ≤ 1 %), rare (> 0,01 %, ≤ 0,1 %) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Troubles sanguins et lymphatiques :</b>	
Très fréquent	Insuffisance médullaire, thrombocytopénie, anémie, anémie mégaloblastique, leucopénie, baisse du nombre de réticulocytes
Fréquence indéterminée	Saignements (tous les sièges)
<b>Troubles cardiaques :</b>	
Fréquence indéterminée	Péricardite
<b>Troubles oculaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Conjonctivite <sup>a</sup>
<b>Troubles digestifs :</b>	
Très fréquent	Stomatite, ulcération buccale, ulcération anale, inflammation anale, diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale
Fréquence indéterminée	Nécrose intestinale, pancréatite, ulcération de l'œsophage, œsophagite
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</b>	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquence indéterminée	Douleur thoracique, réaction au point d'injection <sup>b</sup>
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	
Très fréquent	Dysfonctionnement hépatique
Fréquence indéterminée	Ictère
<b>Troubles du système immunitaire :</b>	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème allergique
<b>Infections et infestations :</b>	
Très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection <sup>c</sup>
Fréquence indéterminée	Cellulite au point d'injection

<b>Troubles du système immunitaire :</b>	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, oedème allergique
<b>Anomalies des épreuves de laboratoire :</b>	
Très fréquent	Résultats anormaux à la biopsie de la moelle épinière ou au frottis sanguin
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'appétit
<b>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux :</b>	
Très fréquent	Syndrome de la cytarabine
<b>Troubles du système nerveux :</b>	
Fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, étourdissements, céphalées
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	
Fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngienne
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	
Très fréquent	Alopécie, éruption cutanée
Fréquent	Ulcère cutané
Fréquence indéterminée	Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains-pieds), urticaire, prurit, taches de rousseur
<b>Troubles vasculaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Thrombophlébite

<sup>a</sup> Peut s'accompagner d'une éruption cutanée ou se présenter sous forme hémorragique avec le traitement à fortes doses

<sup>b</sup> Douleur et inflammation au point d'injection sous-cutanée

<sup>c</sup> Peut être bénigne, mais également grave et parfois mortelle

### Traitement à fortes doses

Une toxicité grave et parfois mortelle touchant le SNC, l'appareil digestif ou les poumons (différente de celle constatée avec les schémas posologiques conventionnels) a été rapportée avec le traitement à fortes doses, c'est-à-dire 12 cycles de 2 à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures.

## Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables du traitement par Cytosar à fortes doses

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous en fonction des systèmes et organes touchés (classification MedDRA) et de leur fréquence.

Fréquence des effets indésirables établie en fonction de la convention du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) : très fréquent (> 10 %), fréquent (> 1 %, ≤ 10 %), peu fréquent (> 0,1 %, ≤ 1 %), rare (> 0,01 %, ≤ 0,1 %) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Troubles cardiaques :</b>	
Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie <sup>a</sup>
<b>Troubles oculaires :</b>	
Très fréquent	Trouble cornéen
Fréquence indéterminée	Conjonctivite hémorragique <sup>b</sup>
<b>Troubles digestifs :</b>	
Fréquent	Colite nécrosante
Fréquence indéterminée	Nécrose intestinale, ulcération gastro-intestinale, pneumatose kystique de l'intestin, péritonite
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	
Fréquence indéterminée	Lésion hépatique, hyperbilirubinémie
<b>Infections et infestations :</b>	
Très fréquent	Septicémie
Fréquence indéterminée	Abcès hépatique
<b>Troubles du système nerveux :</b>	
Très fréquent	Troubles cérébraux ou cérébelleux, somnolence
Fréquence indéterminée	Coma, convulsion, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique
<b>Troubles psychiatriques :</b>	
Fréquence indéterminée	Modifications de la personnalité <sup>c</sup>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	
Très fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, oedème pulmonaire
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	
Fréquent	Exfoliation cutanée

<sup>a</sup> Avec décès subséquent

<sup>b</sup> Peut être prévenue ou limitée par l'instillation prophylactique d'un collyre de corticostéroïde

<sup>c</sup> Des modifications de la personnalité ont été signalées en lien avec des anomalies cérébrales et cérébelleuses

Des neuropathies périphériques motrices et sensitives après la consolidation du traitement par de fortes doses de Cytosar, de daunorubicine et d'asparaginase sont survenues chez des patients adultes atteints d'une leucémie non lymphoïde aiguë. Pour prévenir tout trouble neurologique irréversible, il faut suivre de près les patients qui reçoivent de fortes doses de Cytosar, de sorte à déceler l'apparition de neuropathie et à modifier le schéma posologique en conséquence.

On a rapporté des cas de toxicité cornéenne comportant une douleur oculaire, un larmoiement, une sensation de corps étranger dans l'œil, une photophobie et une vision brouillée.

De rares cas d'éruption cutanée grave avec desquamation ont été rapportés. L'alopécie complète est plus fréquente avec le traitement à fortes doses qu'avec le traitement habituel par Cytosar.

Pour le traitement à fortes doses, ne pas utiliser un diluant contenant de l'alcool benzylique.

### **Traitement à doses intermédiaires**

Des patients traités par des doses intermédiaires de Cytosar (1 g/m<sup>2</sup>), à titre expérimental, avec ou sans association d'autres agents antinéoplasiques (méta-AMSA, daunorubicine, VP-16), ont présenté une pneumonie interstitielle diffuse sans qu'il ait été possible de la relier catégoriquement à l'administration de Cytosar.

### **Administration par voie intrathécale**

Cytosar administré par voie intrathécale peut être à l'origine d'une toxicité systémique; il importe donc de surveiller de près la fonction hématopoïétique. Il peut s'avérer nécessaire de modifier les autres traitements antileucémiques. Une toxicité majeure est rare. Les réactions les plus fréquemment rapportées après l'administration intrathécale sont : nausées, vomissements et fièvre; ces réactions sont bénignes et tendent à disparaître spontanément. Un cas de paraplégie a été rapporté. Des cas de leucoencéphalopathie nérosante, avec ou sans convulsions, ont été rapportés; dans certains cas, les patients avaient aussi reçu du méthotrexate et/ou de l'hydrocortisone par voie intrathécale, ainsi qu'une radiothérapie du système nerveux central. Une neurotoxicité isolée a été rapportée. Une cécité est survenue chez deux patients en rémission dont le traitement consistait en une chimiothérapie d'association systémique, une radiothérapie prophylactique du système nerveux central et l'administration intrathécale de Cytosar. Lorsque Cytosar est administré par voies intrathécale et intraveineuse dans une période de quelques jours, le risque de toxicité touchant la moelle épinière augmente. Toutefois, en présence de maladies graves qui mettent en danger la vie du patient, l'usage simultané de Cytosar par voies intraveineuse et intrathécale est laissé à la discrétion du médecin traitant.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves**

- **Méthotrexate** : L'administration concomitante de cytarabine par voie intraveineuse et de méthotrexate par voie intrathécale peut accroître le risque d'effets indésirables graves touchant le système nerveux, tels que la céphalée, la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral.

### **Interaction médicament-médicament**

**Digoxine** : On a observé des baisses réversibles de la concentration plasmatique de digoxine à l'état d'équilibre et de l'excrétion des glucosides par les reins chez les patients recevant de la

bêta-acétyldigoxine et des agents chimiothérapeutiques contenant du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone, associés ou non à la cytarabine ou à la procarbazine. Par contre, on n'a pas remarqué de changement de la concentration plasmatique de digitoxine à l'état d'équilibre. Par conséquent, chez les patients recevant une chimiothérapie combinée similaire, il peut être indiqué de surveiller la concentration plasmatique de digoxine, et on peut, en deuxième intention, envisager de recourir à la digitoxine.

**Gentamicine** : Une étude in vitro des interactions entre la gentamicine et la cytarabine a révélé un antagonisme lié à la cytarabine en ce qui concerne la sensibilité de *K. pneumoniae*. Il convient donc de réévaluer l'antibiothérapie en l'absence d'une prompt réponse thérapeutique chez les patients qui suivent un traitement par la cytarabine et qui reçoivent de la gentamicine pour une infection à *K. pneumoniae*.

**Fluorocytosine** : Les données cliniques ont révélé une baisse possible de l'efficacité de la fluorocytosine utilisée en association avec la cytarabine; cet effet pourrait être dû à l'inhibition compétitive de la fixation de la fluorocytosine.

**Administration expérimentale de fortes doses de Cytosar et de cyclophosphamide** : On a signalé un cas d'aggravation d'une cardiomyopathie suivie du décès du patient, après l'administration expérimentale de fortes doses de Cytosar et de cyclophosphamide dans le cadre d'une préparation à la greffe de moelle osseuse. Cette réaction peut avoir été dépendante du schéma posologique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Système cardiovasculaire).

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été mis évidence.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

Aucun effet de cette nature n'a été mis en évidence.



## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il ressort de l'expérience clinique que la réussite du traitement par Cytosar dépend plus de l'aptitude des soignants à modifier la posologie au jour le jour de manière à tuer le maximum de cellules leucémiques, tout en maintenant une toxicité admissible, que de la posologie choisie au début du traitement. De toute façon, des réactions toxiques surviennent presque systématiquement et imposent une modification de la posologie.

Dans de nombreux protocoles chimiothérapeutiques, Cytosar est associé à d'autres agents cytotoxiques. L'ajout de ces derniers a nécessité des modifications posologiques. Les schémas posologiques décrits ci-après pour les traitements d'association ont été rapportés dans la littérature (*voir* BIBLIOGRAPHIE).

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

#### **Leucémie myéloïde aiguë – Induction de rémission chez l'adulte**

Cytosar à raison de 200 mg/m<sup>2</sup> par jour, en perfusion continue pendant 5 jours (120 heures) : dose totale de 1000 mg/m<sup>2</sup>. Ce traitement est répété environ toutes les deux semaines. Il faut adapter le traitement aux paramètres hématologiques.

#### **Leucémie myéloïde aiguë – Traitement d'entretien chez l'adulte**

Le traitement d'entretien consiste en une modification de la chimiothérapie d'induction et, en général, le schéma posologique est similaire à celui de cette dernière. Le plus souvent, les intervalles sont plus espacés au cours du traitement d'entretien de la rémission.

#### **Leucémie myéloïde aiguë – Chimiothérapie d'induction et traitement d'entretien chez l'enfant**

De nombreuses études ont démontré que, dans la leucémie myéloïde aiguë, l'enfant réagit mieux que l'adulte à des traitements similaires. Si la posologie pour adultes est basée sur le poids ou la surface corporelle, on peut calculer la posologie de l'enfant de la même manière. Si la posologie pour adultes stipule une dose spécifique de médicament, il faut adapter celle-ci en fonction de l'âge de l'enfant, de son poids ou de sa surface corporelle.

#### **Leucémie myéloïde aiguë – Chez l'adulte et chez l'enfant**

Les tableaux I et II montrent les résultats obtenus avec Cytosar, administré seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë chez l'adulte et l'enfant.

Il ne faut pas comparer l'efficacité des traitements mentionnés dans ces tableaux, car ils font partie d'études indépendantes comportant un certain nombre de variables : population des patients, durée de la maladie et traitement antérieur.

La réaction au traitement et l'évolution de la leucémie myéloïde aiguë de l'enfant semblent différentes de celles de l'adulte. De nombreuses études montrent qu'avec des schémas posologiques similaires, les taux de réponse sont plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte.

L'expérience indique qu'au moins pour l'induction et la réponse initiale à la chimiothérapie, la leucémie myéloïde aiguë de l'enfant ressemble plus à la leucémie lymphoïde aiguë infantile qu'à sa variante adulte.

**Insuffisance hépatique** : Le réglage posologique dans le cadre d'un traitement par la cytarabine n'a pas été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

**Insuffisance rénale** : Le réglage posologique dans le cadre d'un traitement par la cytarabine n'a pas été évalué chez des patients présentant une insuffisance rénale (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

**TABLEAU I**

**Leucémie myéloïde aiguë – Induction de rémission chez l'adulte**

Schéma posologique*		N <sup>bre</sup> de patients évalués	Rémission complète	Investigateur
<b>Monochimiothérapie par Cytosar</b>	(Perfusion) 10 mg/m <sup>2</sup> 12 h/jour	12	2 (17 %)	Ellison (1968)
	30 mg/m <sup>2</sup> 12 h/jour	41	10 (24 %)	
	10 mg/m <sup>2</sup> 24 h/jour	9	2 (22 %)	
	30 mg/m <sup>2</sup> 24 h/jour	36	2 (6 %)	
	(Perfusion) 200 mg/m <sup>2</sup> 24 h/5 jours	36	9 (25 %)	Bodey (1969)
	10 mg/m <sup>2</sup> en injection i.v. initiale suivie de perfusions de 30 mg/m <sup>2</sup> /12 h ou 60 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 4 jours	49	21 (43 %)	Goodell (1970)
	(Perfusion) 800 mg/m <sup>2</sup> /2 jours	53	12 (23 %)	Southwest Oncology Group (1974)
1 000 mg/m <sup>2</sup> /5 jours	60	24 (40 %)		
Perfusion d'une heure de 100 mg/m <sup>2</sup> /jour	49	7 (14 %)	Carey (1975)	
Perfusion de 5 à 12,5 mg/kg/12 h après une dose i.v. pour synchronisation**	5	5 (100 %)	Lampkin (1976)	
<b>Polychimiothérapie</b>	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 %)	Glucksberg (1981)
	Cytosar - daunorubicine	21	14 (67 %)	Cassileth (1977)
	<b>Traitement à fortes doses</b>	Cytosar	7	6 (86 %)
	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)

\* Sauf avis contraire, toutes les doses sont administrées jusqu'à l'obtention d'une réponse au médicament. Ensuite, les modifications sont basées sur la réponse hématologique. *Voir BIBLIOGRAPHIE.*

\*\* Au stade expérimental; nécessite la capacité à étudier les indices mitotiques.

**TABLEAU II**

**Leucémie myéloïde aiguë – Induction de rémission chez l'enfant (de 21 ans ou moins)**

<b>Chimiothérapie</b>	<b>N<sup>bre</sup> de patients évalués</b>	<b>Rémission complète</b>	<b>Investigateur</b>
Cytosar (5 à 12,5 mg/kg après une dose i.v. pour synchronisation*)	16	12 (75 %)	Lampkin (1976)
Cytosar, vincristine, doxorubicine, prednisolone	48	35 (73 %)	Weinstein (1980)
Cytosar, thioguanine, doxorubicine	11	8 (72 %)	Hagbin (1975)
Cytosar, thioguanine	47	20 (43 %)	Pizzo (1976)
Cytosar, cyclophosphamide	12	7 (58 %)	Pizzo (1976)

\*\*Au stade expérimental; nécessite la capacité à étudier les indices mitotiques.

**Leucémie lymphoïde aiguë**

En général, le schéma posologique est semblable à celui utilisé pour la leucémie myéloïde aiguë, avec certaines modifications. Cytosar a été utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë tant chez l'adulte que chez l'enfant. Lorsque Cytosar a été utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques dans le cadre d'un protocole global de polychimiothérapie, les résultats étaient équivalents ou meilleurs qu'avec le même protocole ne comprenant pas Cytosar. Utilisé en monochimiothérapie ou en association avec d'autres agents, Cytosar a également été efficace dans le traitement de rechutes survenant après le traitement par d'autres médicaments. Les tableaux III et IV résument les résultats obtenus chez des patients ayant subi un traitement antérieur. Toutefois, on ne peut pas utiliser ces résultats dans le but de comparer l'efficacité des protocoles thérapeutiques cités puisque les études ont été effectuées de façon indépendante avec des paramètres tels que la population des patients, la durée de la maladie et le traitement antérieur.

**TABLEAU III**

**Leucémie lymphoïde aiguë – Induction de rémission  
Adultes et enfants ayant subi un traitement antérieur**

<b>Chimiothérapie</b>	<b>N<sup>bre</sup> de patients évalués</b>	<b>Rémission complète</b>	<b>Réponse</b>	<b>Investigateur</b>
Cytosar 3 à 5 mg/kg/jour (injection i.v.)	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 %)	Nesbitt (1970)
Cytosar 150 à 200 mg/m <sup>2</sup> /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)

TABLEAU IV

Chimiothérapie		N <sup>bre</sup> de patients évalués	Rémission complète	Investigateur
<i>Traitement à fortes doses</i>	Cytosar	8	3 (38 %)	Rohatinar (1983)
	Cytosar - doxorubicine	3	2 (67 %)	Willemze (1982)
	Cytosar - asparaginase	10	3 (30 %)	Capizzi (1983)

### **Lymphome non hodgkinien chez l'enfant**

Cytosar a fait partie d'un protocole de polychimiothérapie (LSA<sub>2</sub> L<sub>2</sub>) pour le traitement du lymphome non hodgkinien chez l'enfant. Le schéma posologique complet est donné à l'annexe A.

### **Traitement chimiothérapeutique à fortes doses**

Avant d'entreprendre une chimiothérapie à fortes doses, le médecin doit bien connaître la littérature médicale, les réactions indésirables, les précautions, les contre-indications et les mises en garde se rapportant à tous les médicaments du protocole.

#### **Cytosar**

Cytosar : 2 g/m<sup>2</sup> perfusés en trois heures, toutes les 12 heures x 12 doses (jours 1 à 6).

#### **Cytosar**

Cytosar : 3 g/m<sup>2</sup> perfusés en une heure, toutes les 12 heures x 12 doses (jours 1 à 6).

#### **Cytosar**

Cytosar : 3 g/m<sup>2</sup> perfusés en 75 minutes, toutes les 12 heures x 12 doses (jours 1 à 6).

#### **Cytosar - doxorubicine**

Cytosar : 3 g/m<sup>2</sup> perfusés en 2 heures, toutes les 12 heures x 12 doses (jours 1 à 6).

Doxorubicine : 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. les jours 6 et 7.

#### **Cytosar - asparaginase**

Cytosar : 3 g/m<sup>2</sup> perfusés en 3 heures aux heures 0, 12, 24 et 36. À l'heure 42, 6 000 uni tés/m<sup>2</sup> d'asparaginase i.m. (jours 1 et 2); répéter ce régime posologique les jours 8 et 9.

### **Polychimiothérapie**

Avant d'entreprendre un protocole polychimiothérapeutique, le médecin doit bien connaître la littérature médicale, les réactions indésirables, les précautions, les contre-indications et les mises en garde se rapportant à tous les médicaments du protocole.

#### **Cytosar et doxorubicine**

Cytosar : 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. continue (jours 1 à 10).

Doxorubicine : 30 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. de 30 minutes (jours 1 à 3).

Traitement supplémentaire (complet ou modifié), selon le besoin, à intervalles de 2 à 4 semaines, si la leucémie persiste.

### **Cytosar, thioguanine et daunorubicine**

Cytosar : 100 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion i.v. de 30 minutes, toutes les 12 heures (jours 1 à 7).

Thioguanine : 100 mg/m<sup>2</sup>, par voie orale toutes les 12 heures (jours 1 à 7).

Daunorubicine : 60 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. (jours 5 à 7).

Traitement supplémentaire (complet ou modifié), selon le besoin, à intervalles de 2 à 4 semaines, si la leucémie persiste.

### **Cytosar, doxorubicine, vincristine et prednisone**

Cytosar : 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. continue (jours 1 à 7).

Doxorubicine : 30 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. (jours 1 à 3).

Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. (jours 1 et 5).

Prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion i.v. toutes les 12 heures (jours 1 à 5).

Traitement supplémentaire (complet ou modifié), selon le besoin, à intervalles de 2 à 4 semaines, si la leucémie persiste.

### **Cytosar, daunorubicine, thioguanine, prednisone et vincristine**

Cytosar : 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. (jours 1 à 10).

Daunorubicine : 70 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. (jours 1 à 3).

Thioguanine : 100 mg/m<sup>2</sup> par voie orale toutes les 12 heures (jours 1 à 7).

Prednisone : 40 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie orale (jours 1 à 7).

Vincristine : 1 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. (jours 1 et 7).

Traitement supplémentaire (complet ou modifié), selon le besoin, à intervalles de 2 à 4 semaines, si la leucémie persiste.

### **Cytosar et daunorubicine**

Cytosar : 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. continue (jours 1 à 7).

Daunorubicine : 45 mg/m<sup>2</sup>/jour en injection i.v. rapide (jours 1 à 3).

Traitement supplémentaire (complet ou modifié), selon le besoin, à intervalles de 2 à 4 semaines, si la leucémie persiste.

### **Leucémie méningée – Voie intrathécale**

Cytosar a été administré par voie intrathécale dans le traitement de la leucémie aiguë, à des doses variant de 5 à 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. La fréquence d'administration a varié d'une dose par jour pendant quatre jours à une dose tous les quatre jours. La dose la plus souvent utilisée a été de 30 mg/m<sup>2</sup> tous les quatre jours, jusqu'à normalisation du liquide céphalorachidien, suivie d'un seul traitement supplémentaire. Le schéma posologique est généralement dicté par le type et la gravité des manifestations touchant le système nerveux central et par la réaction au traitement antérieur.

Cytosar a été utilisé par voie intrathécale avec le succinate sodique d'hydrocortisone et le méthotrexate, à titre de traitement prophylactique, chez les enfants avec un diagnostic nouvellement posé de leucémie lymphoïde aiguë et comme traitement de la leucémie méningée.

Sullivan et ses collaborateurs ont rapporté que le traitement prophylactique triple a prévenu l'apparition d'une maladie du SNC à évolution tardive et a donné dans l'ensemble des taux de guérison et de survie similaires à ceux observés chez des patients pour qui la radiothérapie du SNC et le méthotrexate par voie intrathécale constituaient le traitement prophylactique initial contre une atteinte du système nerveux central. Doses utilisées : Cytosar 30 mg/m<sup>2</sup>, succinate sodique d'hydrocortisone 15 mg/m<sup>2</sup> et méthotrexate 15 mg/m<sup>2</sup> (une dose unique maximale absolue de 15 mg). Le médecin doit connaître ce schéma et noter que, chez les enfants, la dose de méthotrexate est calculée en fonction de l'âge et non de la surface corporelle. Les prescripteurs doivent consulter les monographies pour obtenir de plus amples renseignements.

Un traitement prophylactique triple, consécutif au traitement réussi d'un épisode méningé aigu, peut être utile. Avant d'entreprendre un tel protocole, le médecin doit consulter les publications actuelles sur ce sujet.

Cytosar administré par voie intrathécale peut être à l'origine d'une toxicité systémique; il est donc indiqué d'instaurer une surveillance soigneuse de l'hématopoïèse et de modifier le traitement, s'il le faut. Une toxicité grave est rare. Les réactions les plus fréquentes sont les nausées, les vomissements et la fièvre; elles sont d'intensité légère et autorésolutives. Un cas de paraplégie a été signalé. Une leucoencéphalopathie nécrosante est survenue chez cinq enfants; ils avaient également reçu du méthotrexate et de l'hydrocortisone par voie intrathécale, de même qu'une radiothérapie du SNC. Une neurotoxicité isolée a également été signalée.

Deux patients en rémission, qui avaient reçu une polychimiothérapie générale, une radiothérapie prophylactique du SNC et Cytosar par voie intrathécale ont perdu la vue.

Une atteinte leucémique focalisée du système nerveux central peut ne pas réagir à l'administration de Cytosar par voie intrathécale et nécessiter plutôt une radiothérapie.

Si le médicament est utilisé par la voie intrathécale, ne pas utiliser un diluant contenant de l'alcool benzylique. Reconstituer le produit avec une solution saline, sans agent de conservation, et administrer immédiatement.

### **Réglage posologique**

La posologie de Cytosar doit être modifiée, ou le traitement doit être interrompu, dès l'apparition de signes d'une dépression hématologique grave. En général, il faut envisager d'interrompre le traitement si, dans le sang périphérique, le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup> ou le nombre de polynucléaires neutrophiles, inférieur à 1000/mm<sup>3</sup>. Ces lignes directrices peuvent varier selon les signes de toxicité dans d'autres systèmes et la vitesse de diminution du nombre des éléments figurés du sang. Il faut reprendre le traitement lorsque la moelle osseuse montre des signes de reprise et que les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles du sang ont atteint les concentrations indiquées ci-dessus. Si on diffère le traitement jusqu'à l'obtention de valeurs normales dans le sang périphérique, on court le risque que la maladie ne puisse plus être maîtrisée par le médicament.

**Insuffisance hépatique** : Il faut employer la cytarabine prudemment et possiblement à dose réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

**Insuffisance rénale** : Il faut employer la cytarabine prudemment et possiblement à dose réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

## **Administration**

Cytosar n'est pas actif par voie orale. Le schéma posologique et le mode d'administration varient selon le protocole thérapeutique. Cytosar s'administre par perfusion, par injection intraveineuse ou sous-cutanée ou par voie intrathécale. Lorsqu'on prépare la cytarabine pour un traitement à fortes doses par voie intraveineuse ou pour l'administrer par voie intrathécale, il ne faut pas utiliser un diluant qui contient de l'alcool benzylique (*voir* Mises en garde et précautions importantes et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Reconstitution, Poudre lyophilisée). On recommande plutôt de reconstituer Cytosar avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ne contenant pas d'agent de conservation, puis de l'administrer immédiatement après.

Une thrombophlébite est survenue dans certains cas, au point d'injection ou de perfusion, mais il est rare que des patients se soient plaints de douleur ou d'inflammation au point d'injection sous-cutanée. En règle générale, le médicament est bien toléré.

Les patients peuvent tolérer de plus fortes doses totales si elles sont données en injection i.v. rapide plutôt qu'en perfusion lente. Ce phénomène s'explique par l'inactivation rapide du médicament et par le bref contact de concentrations importantes avec les cellules normales et néoplasiques, quand l'injection s'effectue rapidement. Les cellules normales et les cellules néoplasiques semblent réagir à ces différentes voies d'administration de façon sensiblement parallèle, et il n'a pas été possible de conclure que l'une présente sur l'autre de nets avantages cliniques.

La perfusion intraveineuse continue donne des concentrations plasmatiques relativement constantes.

## **Reconstitution**

### **Caractéristiques de la solution reconstituée à partir de la poudre lyophilisée :**

- Le pH de la solution reconstituée est d'environ 5.
- Les solutions reconstituées sans agent de conservation doivent être utilisées immédiatement.
- Les solutions reconstituées avec de l'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique à 0,9 % (pour doses multiples) peuvent être conservées pendant 48 heures à une température ambiante contrôlée (15-30 °C).
- Mettre au rebut si la solution devient trouble.



### **Reconstitution de la poudre lyophilisée**

Cytosar peut être reconstitué avec les diluants indiqués ci-dessous et mélangé avec les médicaments compatibles mentionnés à la section **Stabilité chimique et compatibilité**. Avant de mélanger la cytarabine avec toute autre substance, il faut s'assurer de leur compatibilité.

Cytosar peut être reconstitué avec les diluants suivants :

- Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Solution de dextrose à 5 % dans de l'eau
- Eau stérile pour injection
- Eau bactériostatique pour injection

Après reconstitution, on obtient les concentrations suivantes :

<b>Format de la fiole</b>	<b>Volume de diluant à ajouter à la fiole</b>	<b>Concentration nominale</b>
100 mg	5 mL	20 mg/mL
500 mg	10 mL	50 mg/mL
1 g	10 mL	100 mg/mL
2 g	20 mL	100 mg/mL

Les solutions reconstituées sans agent de conservation doivent être utilisées immédiatement. Les solutions reconstituées avec de l'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique à 0,9 % peuvent être conservées pendant 48 heures à une température ambiante contrôlée (15-30 °C).

Manipulation de la solution pour injection : Pour usage unique. Jeter toute portion inutilisée. Si un précipité s'est formé après l'exposition à de basses températures, dissoudre de nouveau la solution en la réchauffant à 55 °C pendant une durée maximale de 30 minutes, puis agiter la solution jusqu'à ce que le précipité se soit dissous. Laisser la solution refroidir avant de l'utiliser.

**ADMINISTRATION INTRATHÉCALE** : NE PAS UTILISER UN DILUANT CONTENANT DE L'ALCOOL BENZYLIQUE. RECONSTITUER AVEC UNE SOLUTION DE CHLORURE DE SODIUM À 0,9% POUR INJECTION NE CONTENANT PAS D'AGENT DE CONSERVATION. À UTILISER IMMÉDIATEMENT.

**ADMINISTRATION DE FORTES DOSES** : NE PAS UTILISER DE DILUANT CONTENANT DE L'ALCOOL BENZYLIQUE.

### **SURDOSAGE**

Il n'y a pas d'antidote contre le surdosage par Cytosar (cytarabine).

L'arrêt du traitement et l'application de mesures palliatives s'imposent naturellement. En présence de signes d'hémorragie, il faut effectuer des transfusions de plaquettes. Il faut également surveiller l'apparition de tout signe d'infection intercurrente et, le cas échéant, traiter l'infection rapidement et énergiquement par une antibiothérapie appropriée.

Un surdosage chronique peut produire une suppression médullaire grave. Il faut évaluer quotidiennement la fonction hématologique en vue de prévenir le surdosage. Les nausées et les vomissements, bien qu'étant des effets secondaires généraux, peuvent également être des signes de surdosage. Une hémorragie grave du tractus gastro-intestinal peut aussi être un signe de surdosage, tout comme une infection généralisée grave.

Des doses supérieures aux doses recommandées, employées en clinique, ont été bien tolérées. La principale manifestation de toxicité causée par l'administration de 12 doses de 3 g/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures, et par la perfusion continue de 3 g/m<sup>2</sup> pendant 4 jours, outre une suppression médullaire réversible, a été une anomalie réversible de la cornée, du cerveau et du cervelet. L'administration de 12 doses de 4,5 g/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures, a provoqué une augmentation inacceptable des cas de toxicité irréversible touchant le SNC et des décès.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Pharmacodynamie**

Chez l'humain, la cytarabine est capable de supprimer la réponse immunitaire durant l'administration. La suppression de la production d'anticorps dirigés contre l'antigène VI de *E. coli* et contre l'anatoxine tétanique a été démontrée. Cette immunosuppression a été observée au cours de la production primaire et secondaire d'anticorps.

La cytarabine a également supprimé le développement de la réponse immunitaire, à médiation cellulaire, comme l'hypersensibilité cutanée retardée au dinitrochlorobenzène. Elle n'a toutefois exercé aucun effet sur les réactions d'hypersensibilité retardée déjà présentes.

Après un traitement intensif de 5 jours par la cytarabine, la réponse immunitaire a été supprimée, comme l'ont indiqué les paramètres suivants : pénétration de macrophages dans les fenêtres cutanées; production d'anticorps circulants à la suite d'une stimulation antigénique primaire; transformation lymphoblastique des lymphocytes sous l'effet de la phytohémagglutinine. Il y a eu un retour rapide à la normale quelques jours après l'arrêt du traitement.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

Par voie orale, Cytosar n'est pas efficace, car il est rapidement métabolisé; moins de 20 % de la dose administrée oralement est absorbée par le tube digestif.

Après l'administration sous-cutanée ou intramusculaire de Cytosar, les pics de concentration plasmatique de la radioactivité sont atteints dans un délai d'environ 20 à 60 minutes; ils sont considérablement inférieurs à ceux obtenus après l'administration intraveineuse.

**Distribution :**

Après une injection intraveineuse unique, les taux de cytarabine dans le liquide céphalorachidien sont faibles par rapport aux taux plasmatiques. Toutefois, chez un patient ayant subi une perfusion intraveineuse continue de deux heures, les concentrations céphalorachidiennes de cytarabine ont approché 40 % des taux plasmatiques à l'état d'équilibre. Après l'administration par voie intrathécale, les taux de cytarabine dans le liquide céphalorachidien ont diminué avec une demi-vie (de premier ordre) d'environ 2 heures. Étant donné les faibles taux de désaminase dans le liquide céphalorachidien, la transformation en ara-U était basse.

**Biotransformation :**

Cytosar (cytarabine) est métabolisé par la désoxycytidine-kinase et les autres nucléotides kinases en triphospho-nucléotide, inhibiteur efficace de l'ADN-polymérase; il est inactivé par la pyrimidine désaminase, qui le transforme en dérivé uracile non toxique. Il semble que la proportion de kinase et de désaminase soit un facteur important de la sensibilité ou de la résistance de la cellule à la cytarabine.

**Élimination :**

Après une injection intraveineuse rapide, Cytosar est éliminé du plasma selon un mode biphasique. La première phase, de diffusion, a une demi-vie d'environ 10 minutes et la deuxième phase, d'élimination, une demi-vie d'environ 1 à 3 heures. Après la phase de diffusion, plus de 80 % de la radioactivité dans le plasma est présente sous forme de métabolite inactif, le 1-β-D-arabinofuranosyluracile (ara-U). Après 24 heures, environ 80 % de la radioactivité administrée est récupérée dans l'urine, dont environ 90 % sous forme d'ara-U.

**Populations particulières et états pathologiques**

**Insuffisance hépatique :** Il faut employer la cytarabine prudemment et possiblement à dose réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

**Insuffisance rénale :** Il faut employer la cytarabine prudemment et possiblement à dose réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

**STABILITÉ ET CONSERVATION****Stabilité et mode de conservation**

Poudre stérile lyophilisée : Conserver à une température ambiante contrôlée (15-30 °C).

Solution pour injection : Conserver entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.

## **Stabilité chimique et compatibilité**

### **Poudre lyophilisée :**

Les études sur la stabilité chimique et physique de Cytosar ont démontré que la cytarabine reste stable pendant sept jours à la température ambiante lorsque diluée à raison de 0,5 mg/mL dans des fioles i.v. en verre et dans des sacs pour perfusion intraveineuse en plastique avec les diluants suivants : eau pour injection; dextrose à 5 % pour injection; et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. De même, lorsque diluée à raison de 8 à 32 mg/mL dans des fioles i.v. en verre et des sacs pour perfusion intraveineuse en plastique, la cytarabine est restée stable pendant sept jours à la température ambiante, à -20 °C et à 4 °C dans du dextrose à 5 % pour injection; du dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,2 % pour injection; et dans des solutions de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

La cytarabine est stable à la température ambiante à une concentration de 2 mg/mL en présence de KCl équivalant à 50 mEq/500 mL dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pendant un maximum de huit jours.

Cytosar est compatible pendant 24 heures à la température de 5 °C avec les solutions suivantes : lactate de Ringer, dextrose à 5 %, chlorure de sodium à 0,9 %, dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 %.

### **Solution pour injection :**

Il faut diluer la cytarabine dans une solution de glucose à 5 %, de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour injection intraveineuse jusqu'à l'obtention d'une concentration minimale de 0,1 mg/mL ou pouvant aller jusqu'à la concentration maximale permettant d'obtenir la plus haute dose indiquée à la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Lorsque la cytarabine est diluée dans une solution de glucose à 5 %, de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour injection intraveineuse afin d'obtenir une concentration de 37,5 mg/mL, elle est stable sur les plans physique et chimique dans des **sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC)** pendant une période allant jusqu'à 10 jours, si elle est conservée dans les conditions suivantes :

- à 25 °C sous une humidité relative de 40 %, à l'abri de la lumière;
- entre 2 et 8 °C (humidité absolue), à l'abri de la lumière;
- à -20 °C (humidité absolue), à l'abri de la lumière.

Lorsque la cytarabine est diluée dans une solution de glucose à 5 %, de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour injection intraveineuse afin d'obtenir une concentration de 37,5 mg/mL, elle est stable sur les plans physique et chimique dans des **seringues en polypropylène** pendant une période allant jusqu'à 10 jours, si elle est conservée dans les conditions suivantes :

- à 25 °C sous une humidité relative de 40 %, à l'abri de la lumière;
- entre 2 et 8 °C (humidité absolue), à l'abri de la lumière.

Il n'est pas recommandé de conserver la cytarabine diluée à une concentration de 37,5 mg/mL avec une solution de glucose à 5 %, de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour injection intraveineuse dans des seringues en polypropylène à une température de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (humidité absolue), en raison de la dissolution incomplète des cristaux de cytarabine qui se forment durant la conservation à cette température.

La cytarabine en solution pour injection à 20 mg/mL est stable sur les plans chimique et physique dans des **seringues en polypropylène prêtes à l'emploi** pendant une période allant jusqu'à 10 jours, si elle conservée dans les conditions suivantes :

- à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  sous une humidité relative de 40 %, à l'abri de la lumière;
- entre  $2$  et  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  (humidité absolue), à l'abri de la lumière.

Il n'est pas recommandé de conserver la cytarabine en solution pour injection à 20 mg/mL dans des seringues en polypropylène prêtes à l'emploi à une température de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (humidité absolue), en raison de la dissolution incomplète des cristaux de cytarabine qui se forment durant la conservation à cette température.

La solution de cytarabine pour injection et les solutions pour perfusion préparées à partir de cette dernière ne contiennent pas d'antimicrobiens. Les solutions diluées de cytarabine pour injection doivent être utilisées en l'espace de 24 heures lorsqu'elles sont conservées à la température ambiante. La conservation au-delà de la période recommandée ne doit être permise que si l'établissement dispose d'un programme reconnu d'admixture.

### **Compatibilités médicamenteuses**

Cytosar à 0,8 mg/mL et la céphalothine sodique à 1 mg/mL sont chimiquement stables pendant huit heures dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %.

Cytosar à 0,4 mg/mL et le phosphate sodique de prednisolone à 0,2 mg/mL sont compatibles pendant 8 heures dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %.

Cytosar à  $16\text{ }\mu\text{g/mL}$  et le sulfate de vincristine à  $4\text{ }\mu\text{g/mL}$  sont compatibles pendant 8 heures dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %.

### **Incompatibilités médicamenteuses**

Cytosar est physiquement incompatible avec les produits suivants : héparine, insuline, 5-fluorouracile, pénicilline G et succinate sodique de méthylprednisolone.

COMME POUR TOUT MÉLANGE POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE, LA DILUTION DOIT ÊTRE EFFECTUÉE JUSTE AVANT L'ADMINISTRATION, ET TOUTE SOLUTION SANS AGENT DE CONSERVATION DOIT ÊTRE UTILISÉE DANS LES 24 HEURES.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **AVERTISSEMENT**

Il est recommandé de suivre les mesures de protection suivantes pour la préparation et la manipulation des agents cytotoxiques comme Cytosar (cytarabine) :

1. La préparation doit se faire sous une hotte à circulation laminaire verticale (Enceinte de sécurité biologique - Classe II).
2. Le personnel doit porter des gants en polychlorure de vinyle (PCV), des lunettes de protection, un sarrau et un masque jetables.
3. Les aiguilles, seringues, fioles et tout autre matériel ayant été en contact avec Cytosar doivent être mis à part et détruits par incinération (les contenants scellés peuvent exploser). Si l'incinération n'est pas possible, neutraliser le produit au moyen d'hypochlorite de sodium à 5 % ou de thiosulfate de sodium à 5 %.
4. Le personnel s'occupant régulièrement de la préparation et de la manipulation de Cytosar doit subir un examen hématologique semestriel.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Cytosar (cytarabine) se présente sous les formes suivantes :

- Poudre stérile lyophilisée, dans des fioles contenant 100 mg, 500 mg, 1 g ou 2 g de médicament
- Solution pour injection (20 mg/mL), dans des fioles de polypropylène Cytosafe de 100 mg/5 mL et de 500 mg/25 mL
- Solution pour injection (100 mg/mL) dans des fioles de polypropylène Cytosafe de 1000 mg/10 mL et de 2000 mg/20 mL

Cytosar en poudre lyophilisée : Chaque fiole renferme la quantité de cytarabine, USP, indiquée sur l'étiquette. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium ont été ajoutés pour ajuster le pH.

Cytosar en solution pour injection à 20 mg/mL : Un mL renferme 20 mg de cytarabine avec du chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

Cytosar en solution pour injection à 100 mg/mL : Un mL renferme 100 mg de cytarabine avec de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et de l'eau pour injection.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

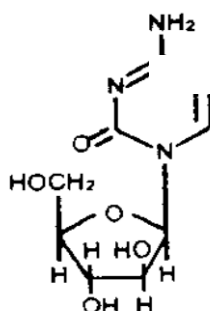
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : cytarabine, USP

Nom chimique : 4-amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2(1H)-one

Formule et masse moléculaires : C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> et 243,22

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- poudre cristalline, inodore, blanche à blanchâtre
- Point de fusion de 212 à 213 °C
- pKa = 4,2
- coefficient de partage (octanol-eau) = 0,0071
- nucléoside de synthèse qui diffère de la cytidine et de la désoxycytidine, nucléosides normalement présents dans l'organisme, par le fait que le fragment glucidique est constitué d'arabinose au lieu de ribose ou de désoxyribose
- pH = 7 pour une solution de 10 mg/mL

Solubilité :

- très soluble dans l'eau
- légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études sur cultures cellulaires

La cytarabine est cytotoxique pour diverses lignées de cellules prolifératives de mammifères en culture. Son action est spécifique de la phase cellulaire : elle détruit principalement les cellules à la phase de synthèse (phase S) de l'ADN et, dans certaines conditions, bloque l'évolution des cellules de la phase G<sub>1</sub> à la phase S. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore parfaitement compris, il semble que l'action de la cytarabine se fasse par inhibition de l'ADN-polymérase. On a signalé une incorporation limitée, mais significative, de cytarabine dans l'ADN et l'ARN. La cytarabine a causé des altérations chromosomiques importantes, y compris des cassures chromosomiques, et une transformation maligne de cellules de rongeurs en culture. La désoxycytidine empêche ou retarde (mais n'inverse pas) l'activité cytotoxique du produit.

### Études chez l'animal

Dans les études expérimentales effectuées sur des tumeurs chez la souris, la cytarabine a été le plus efficace dans les tumeurs à taux de croissance élevé. L'effet obtenu dépendait du schéma thérapeutique; il était optimal lorsque le schéma d'administration (doses multiples à courts intervalles ou perfusion constante) permettait le contact du médicament avec les cellules tumorales au moment où un nombre maximum de cellules étaient à la phase S. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque les périodes de traitement étaient espacées par des intervalles permettant une récupération adéquate de l'hôte.

## TOXICOLOGIE

### Études chez l'animal

La toxicité de la cytarabine chez les animaux de laboratoire, ainsi que son activité, sont fortement influencées par le schéma d'administration. Par exemple, chez la souris, la DL<sub>10</sub> pour une seule dose administrée par voie intrapéritonéale est supérieure à 6000 mg/m<sup>2</sup>. Toutefois, la DL<sub>10</sub> est inférieure à 750 mg/m<sup>2</sup> (dose totale) lorsque la cytarabine est administrée en huit doses, à intervalles de 3 heures. De même, une dose totale de 1920 mg/m<sup>2</sup>, administrée en 12 injections à intervalles de 6 heures, a été létale pour des beagles (hypoplasie médullaire grave avec signes de lésions hépatiques et rénales), mais cette même dose totale, en huit injections à 6 heures d'intervalle également (donc, sur une période de 48 heures), a permis la survie, avec des signes minimes de toxicité.

L'effet le plus constant observé chez les chiens survivants fut une élévation du taux de transaminase. Pour toutes les espèces animales, le principal effet toxique limitatif est la suppression médullaire avec leucopénie. En outre, la cytarabine provoque des anomalies dans le développement du cervelet chez le hamster nouveau-né, et elle s'avère tératogène pour le fœtus du rat.

La suppression médullaire, qui s'est manifestée par une mégaloblastose, une réticulocytopenie, une leucopénie et une thrombocytopenie, est le principal effet toxique limitant la dose ayant été



observé chez toutes les espèces animales testées. Les autres organes touchés sont le foie, les reins et le cerveau. La cytarabine a causé des altérations chromosomiques importantes, y compris des cassures chromosomiques, et une transformation maligne de cellules de rongeurs en culture. La cytarabine est embryotoxique et tératogène; elle a été associée à une toxicité périnatale et postnatale chez différentes espèces. Aucune étude n'a évalué expressément les effets de la cytarabine sur la fécondité. On a toutefois observé des anomalies de la tête des spermatozoïdes chez des souris qui avaient reçu de la cytarabine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zaky DA, Betts RF, Douglas RG et coll. Varicella-Zoster Virus and Subcutaneous Cytarabine: Correlation of *In Vitro* Sensitivities to Blood Levels, *Antimicrob Agents Chemother* 1975;7:229-32.
2. Davis CM, VanDersarl JV, Coltman CA Jr. Failure of Cytarabine in Varicella-Zoster Infections. *JAMA* 1973;224:122-23.
3. Betts RF, Zaky DA, Douglas RG et coll. Ineffectiveness of Subcutaneous Cytosine Arabinoside in Localized Herpes Zoster. *Ann Intern Med* 1975;82:778-83.
4. Dennis DT, Doberstyn EB, Awoke S et coll. Failure of Cytosine Arabinoside in Treating Smallpox, A Double-blind Study. *Lancet* 1974;2:377-79.
5. Gray GD. ARA-C and Derivatives as Examples of Immunosuppressive Nucleoside Analogs. *Ann NY Acad Sci* 1975;255:372-79.
6. Mitchell MS, Wade ME, DeConti RC et coll. Immunosuppressive Effects of Cytosine Arabinoside and Methotrexate in Man. *Ann Intern Med* 1969;70:525-47.
7. Frei E, Ho DHW, Bodey GP et coll. Pharmacologic and Cytokinetic Studies of Arabinosyl Cytosine. In *Unifying Concepts of Leukemia*. Bibl. Hematol. N° 39 Karger, Base I, 1973, pp 1085-7.
8. Woolner N, Burchenal JH, Lieberman PH et coll. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children - A Comparative Study of Two Modalities of Therapy. *Cancer* 1976;37:123-134.
9. Woolner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children - A Progress Report on the Original Patients Treated with the LSA<sub>2</sub>-L<sub>2</sub> Protocol, *Cancer* 1979;44:1990-99.
10. Sullivan MP, Pullen J, Moore T et coll. Pediatric Oncology Group Trial of LSA<sub>2</sub>-L<sub>2</sub> Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma. Abstracted, Proc AACR and ADCO 1981;22:C-180.
11. Ellison RR, Holland JF, Weil M et coll. Arabinosyl Cytosine : A Useful Agent in the Treatment of Acute Leukemia in Adults. *Blood* 1968;32:507-23.
12. Bodey GP, Freireich EJ, Monto RW et coll. Cytosine Arabinoside (NSC-63878) Therapy for Acute Leukemia in Adults. *Cancer Chemother Rep* 1969;53:59-66.
13. Goodell B, Leventhal B, Henderson E. Cytosine Arabinoside in Acute Granulocytic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 1970;12:599-606.

14. Southwest Oncology Group. Cytarabine for Acute Leukemia in Adults. *Arch Intern Med* 1974;133:251-9.
15. Carey RW, Ribas-Mundo M, Ellison RR et coll. Comparative Study of Cytosine Arabinoside Therapy Alone and Combined with Thioguanine, Mercaptopurine or Daunorubicin in Acute Myelocytic Leukemia, *Cancer* 1975;36:1560-66.
16. Lampkin BC, mcWilliams NB, Mauer AM et coll. Manipulation of the Mitotic Cycle in the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia. *Brit J Haematol* 1976;2:29-40.
17. Preisler H, Bjornsson S, Henderson ES et coll. Remission Induction in Acute Nonlymphocytic Leukemia - Comparison of a Seven-Day and Ten-Day Infusion of Cytosine Arabinoside in Combination with Adriamycin. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:269-75.
18. Gale RP, Cline MJ. High Remission - Induction Rate in Acute Myeloid Leukemia. *Lancet* 1977;1:497-9.
19. Weinstein JH, Mayer RJ, Rosenthal DS et coll. Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Children and Adults. *N Engl J Med* 1980;303:473-78.
20. Glucksberg H, Cheever MA, Farewell UT et coll. High-Dose Combination Chemotherapy for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancer* 1981;48:1073-81.
21. Cassileth PA, Katz ME. Chemotherapy for Adult Acute Non-lymphocytic Leukemia with Daunorubicin and Cytosine Arabinoside. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1441-5.
22. Hagbin M. Acute Non-lymphoblastic Leukemia; Clinical and Morphological Characterization. *Mod Prob Pediatr* 1975;16:39-58.
23. Pizzo PA, Henderson ES, Leventhal BG. Acute Myelogenous Leukemia in Children: A Preliminary Report of Combination Chemotherapy. *J Pediatr* 1976;88:125-30.
24. Report of the Medical Research Council's Working Party on Leukemia in Adults : Treatment of Acute Myeloid Leukemia with Daunorubicin, Cytosine Arabinoside, Mercaptopurine, L-Asparaginase, Prednisone and Thioguanine: Results of Treatment with Five Multiple-Drug Schedules. *Brit J Haematol* 1974;27:373-89.
25. Ansari BM, Thompson EN, Whittaker JA. A Comparative Study of Acute Myeloblastic Leukemia in Children and Adults. *Brit J Haematol* 1975;31:269-77.
26. Gee TS, Haghbin M, Dowling<sup>MD</sup> Jr et coll. Acute Lymphoblastic Leukemia. In Adults and Children: Differences in Response with Similar Therapeutic Regimens. *Cancer* 1976;37:1256-64.

27. Spiers ASD, Roberts PD, Marsh GW et coll. Acute Lymphoblastic Leukemia: Cyclical Chemotherapy with Three combinations of Four Drugs (COAP-POMP-CART Regimen). *Brit Med J* 1975;4:614-7.
28. Howard JP, Albo V, Newton WA Jr. Cytosine Arabinoside: Results of a Cooperative Study in Acute Childhood Leukemia. *Cancer* 1968;21:341-5.
29. McElwain TJ, Hardisty RM. Remission Induction with Cytosine Arabinoside and L-Asparaginase in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Brit Med J* 1969;4:596-598.
30. Bodey GP, Rodriguez V, Hart J et coll. Therapy of Acute Leukemia with the Combination of Cytosine Arabinoside (NSC-63878) and Cyclophosphamide (NSC-26271). *Cancer Chemother Rep* 1970;54:255-62.
31. Nesbitt ME Jr, Hammond D. Cytosine Arabinoside (ARA-C) and Prednisone Therapy of Previously Treated Acute Lymphoblastic and Undifferentiated Leukemia (ALL/AUL) of Childhood. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1970;II:59.
32. Wang JJ, Selawry OS, Vietti TJ et coll. Prolonged Infusion of Arabinosyl Cytosine in Childhood Leukemia. *Cancer* 1970;25:1-6.
33. Klemperer M, Coccia P, Albo V et coll. Reinduction of Remission After First Bone Marrow Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1978;19:414.
34. Ortega JA, Finklestein JZ, Ertel I et coll. Effective Combination Treatment of Advanced Acute Lymphocytic Leukemia with Cytosine Arabinoside (NSC-63878) and L-Asparaginase (NSC-109229). *Cancer Chemother Rep* 1972;56:363-8.
35. Bryan JH, Henderson ES, Leventhal BG. Cytosine Arabinoside and 6-thioguanine in Refractory Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 1974;33:539-44.
36. Proceedings of the Chemotherapy Conference on ARA-C: Development and Application (Cytosine Arabinoside Hydrochloride-NSC 63878), 10 oct. 1969.
37. Lay HN, Colebatch JH, Ekert H. Experiences with Cytosine Arabinoside in Childhood Leukemia and Lymphoma. *Med J Aust* 1971;2:187-192.
38. Halikowski B, Cyklis R, Armata J et coll. Cytosine Arabinoside Administered Intrathecally in Cerebrospinal Fluid in Childhood Leukemia. *Acta Paediat Scand* 1970;59:164-8.
39. Wang JJ, Pratt CG. Intrathecal Arabinosyl Cytosine in Meningeal Leukemia. *Cancer* 1970;25:531-534.

40. Band PR, Holland JF, Bernard J et coll. Treatment of Central Nervous System Leukemia with Intrathecal Cytosine Arabinoside *Cancer* 1973;32:744-8.
41. Sullivan MP, Dymont P, Hvizdala E et coll. Favourable Comparison of All Out # 2 with "Total" Therapy in the Treatment of Childhood Leukemia - The Equivalence of Intrathecal Chemotherapy and Radiotherapy as CNS Prophylaxis. Abstracted. Proc of AACR and ASCO 1981;22:675.
42. Saiki JH, Thompson S, Smith F et coll. Paraplegia Following Intrathecal Chemotherapy. *Cancer* 1972;29:370-4.
43. Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF et coll. Disseminated Necrotizing Leukoencephalopathy: A Complication of Treated Central Nervous System Leukemia and Lymphoma. *Cancer* 1975;35:291-305.
44. Marmont AM, Damasio EE. Neurotoxicity of Intrathecal Chemotherapy for Leukemia, *Brit Med J* 1973;4:47.
45. Margileth DA, Poplack DG, Pizzo PA et coll. Blindness During Remission in Two Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1977;39:58-61.
46. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL et coll. Corneal Toxicity with Systemic Cytarabine. *Am J Ophthalmol* 1981;91:500-4.
47. Lazarus HM, Herzig RH, Herzig GP et coll. Central Nervous System Toxicity of High-Dose Systemic Cytosine Arabinoside. *Cancer* 1981;48(12):2577-82.
48. Slavin RE, Dias MA, Soral R. Cytosine Arabinoside Induced Gastrointestinal Toxic Alterations in Sequential Chemotherapeutic Protocols - A Clinical Pathologic Study of 33 Patients. *Cancer* 1978;42:1747-59.
49. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C Lung: Noncardiogenic Pulmonary Edema Complicating Cytosine Arabinoside Therapy of Leukemia. *Am J Med* 1981;70:256-61.
50. Shafer AI. Teratogenic Effects of Antileukemic Chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981;141:514-5.
51. Wagner VM et coll. Congenital Abnormalities in Baby Born to Cytarabine Treated Mother. *Lancet* 1980;2:98-9.
52. Frei E III, Bickets JN, Hewlet JS et coll. Dose Schedule and Antitumor Studies of Arabinosyl Cytosine (NSC 63878), *Cancer Res* 1969;29:1325-32.

53. Bell WR, Whang JJ, Carbone PP et coll. Cytogenetic and Morphologic Abnormalities in Human Bone Marrow Cells during Cytosine Arabinoside Therapy. *J Hematol* 1966;27:771-81.
54. Burke PJ, Serpick AA, Carbone PP et coll. A Clinical Evaluation of Dose and Schedule of Administration of Cytosine Arabinoside (NSC 63878). *Cancer Res* 1968;28:274-9.
55. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T et coll. The Cytosine Arabinoside (Ara-C) Syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:257-64.
56. Slevin mL, Pfall EM et coll. The Pharmacokinetics of Subcutaneous Cytosine Arabinoside in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:507-10.
57. Munson WJ, Kubiak EJ, Cohon MS. Cytosine Arabinoside Stability in Intravenous Admixtures with Sodium Bicarbonate and in Plastic Syringes. *Drug Intell Clin Pharm* 1982;16:765-7.
58. Athanikar N, Boyer B, Deamer R et coll. Visual Compatibility of 30 Additives with a Parenteral Nutrient Solution. *Amer J Hosp Pharm* 1979;36:511-3.
59. Cradack JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of Some Pharmaceutical Aspects of Intrathecal Methotrexate Sodium, Cytarabine and Hydrocortisone Sodium Succinate. *Amer J Hosp Pharm* 1978;35:402-6.
60. Keller JH, Ensminger WD. Stability of Cancer Chemotherapeutic Agents in a Totally Implanted Drug Delivery System. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:1321-3.
61. Benvenuto JA, Anderson RW, Kerkof K et coll. Stability and Compatibility of Antitumor Agents in Glass and Plastic Containers. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1914-8.
62. McRae MP, King JC. Compatibility of Antineoplastic, Antibiotic and Corticosteroid Drugs in Intravenous Admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:1010-13.
63. Ho D. Potential Advances in the Clinical Use of Arabinosylcytosine. *Cancer Treat Rep* 1977;61:717-22.
64. Pfall E et coll. Cytosine Arabinoside: Pharmacokinetics Following Different Routes of Administration. *Biochem Soc Trans* 1982;10:512-3.
65. Fulton DS et coll. Intrathecal Cytosine Arabinoside for the Treatment of Meningeal Metastases from Malignant Brain Tumors and Systemic Tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;8:285-91.

66. Dahl S et coll. Therapeutic Efficacy of Preventive Intrathecal (IT) Chemotherapy for Children with Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) who Relapse after Cessation of Therapy. *Astracted Proc of AACR and ASCO* 1979;0:628.
67. Altman AJ et coll. Remission Induction in Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL) with Low-Dose Cytosine Arabinoside (Ara-C). *Astract Pediatr Res* 1982;6(4), Part 2:197A(714).
68. Lister TA et Rohatiner AZS. The Treatment of Acute Myelogenous Leukemia in Adults. *Semin in Hematol* 1982;19:3,172-92.
69. Mitrou PS for the AIO. Sequential Combination Therapy (COP-Bleo+AVP) in Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL) of High-Grade Malignancy Stage III and IV. A Phase II Study, *J Cancer Res Clin Oncol*, 1982;103 Suppl. A23.
70. Pichler E et coll. Results of LSA<sub>2</sub>-L<sub>2</sub> Therapy in 26 C hildren with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1982;50:2740-46.
71. Preisler HD. High Dose Cytosine Arabinoside Therapy in Acute Non-Lymphocytic Leukemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20(2):297-300.
72. Rohatiner AZS, Slevin mL, Dhaliwal HS et coll. High Dose Cytosine Arabinoside: Response to Therapy in Acute Leukemia and Non Hodgkin's Lymphoma, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1983;12:90-93.
73. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM et coll. High-Dose Cytosine Arabinoside Therapy for Refractory Leukemia, *Blood* 1983;62(2):361-9.
74. Preisler HD, Early AP, Raza A et coll. Therapy of Secondary Acute Nonlymphocytic Leukemia with Cytarabine. *N Engl Med* 1983;308(1):21-3.
75. Willemze R, Zwaan FE, Colpin G et coll. High Dose Cytosine Arabinoside in the Management of Refractory Acute Leukemia. *Scand J Haematol* 1982;29:141-6.
76. Capizzi RL, Poole M, Cooper MR et coll. Treatment of Poor Risk Acute Leukemia with Sequential High Dose Ara-C and Asparaginase. *Blood* 1984;63(3):694-700.
77. Johnson H, Smith TJ, Desforjes J. Cytosine Arabinoside Induced Colitis and Peritonitis: Non-operative Management. *J Clin Oncol* 1985;3(5):607-12.
78. Dunton SF, Ruprecht N, Spruce W et coll. Progressive Ascending Paralysis Following Administration of Intrathecal and Intravenous Cytosine Arabinoside. *Cancer* 1986;57:1083-8

79. Takvorian T, Anderson K, Ritz J. A Fatal Cardiomyopathy Associated with High Dosage ARA-C (HIDAC) and Cyclophosphamide (CTX) in Bone Marrow Transplantation (BMTx). Résumé présenté à la conférence AARC de Houston, au Texas.
80. Andersson BS, Cogan B, Keating MJ, Estey EH et coll. Subacute Pulmonary Failure Complicating Therapy with High Dose ARA-C in Acute Leukemia. *Cancer* 1985;56(9):2181-4.
81. Altman AJ, Dindorf P, Quinn JJ. Acute Pancreatitis in Association with Cytosine Arabinoside Therapy. *Cancer* 1982;49:1384-6.
82. Powell BL, Capizzi RL, Lyerly EW et coll. Peripheral Neuropathy After High-Dose Cytosine Arabinoside, Daunorubicin, and Asparaginase Consolidation for Acute Non-Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1986;4(1):95-97.
83. Peters WG, Willenze R, Coely LP. Results of Induction and Consolidation Treatment with Intermediate and High Dose ARA-C and m-AMSA Containing Regimens in Patients with Primarily Failed or Relapsed Acute Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Scand Haematol* 1986;36 Suppl. 44:7-16.
84. Marmont AM, Dimasio EE. Neurotoxicity of Intrathecal Chemotherapy for Leukemia. *Brit Med J* 1973;4:47.
85. Margileth DA, Peplack DG, Pizzo PA et coll. Blindness During Remission in Two Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1977;39:58-61.
86. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 7<sup>e</sup> éd. American Society of Hospital Pharmacists, 1992:267-71.
87. Crampton JD, Cohon MS, Lummis WL et coll. Cytosine Arabinoside Stability in Three Intravenous Infusion Solutions at Three Temperatures, rapport technique Upjohn, code n° 7262/82/7262/037, 10 décembre 1982.
88. Hassing, DH: 8-Day Stability of Cytosar in a Dextrose-NaCl-KCl Infusion Solution, Upjohn Interoffice Memo to J.R. Kline, 7 avril 1978.
89. Kuhlman J: Inhibition of Digoxin Absorption but not of Digitoxin During Cytostatic Drug Therapy, *Arzneim Forsch* 1982;32:698-704.
90. Moody MR, Morris MJ, Yang VM et coll. Effect of Two Cancer Chemotherapeutic Agents on the Antibacterial Activity of Three Antimicrobial Agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978;14:737-742.
91. Holt RJ: Clinical Problems with 5-fluorocytosine, *Mykosen*, 1978;21(11):363-369.



92. Polak A, Grenson M: Interference Between the Uptake of Pyrimidines and Purines in Yeasts, *Path. Microbiol.*, 1973; 39:37-38.
93. Nand et coll., Neurotoxicity Associated With Systemic High-Dose Cytosine Arabinoside, *J Clin Oncol* 1986;4:571-5.
94. Damon et coll., The Association Between High-Dose Cytarabine Neurotoxicity and Renal Insufficiency, *J Clin Oncol* 1989;7:1563-8.
95. Reykdal S, Sham R, Kouides P: Cytarabine-Induced Pericarditis: A Case Report and Review of the Literature of the Cardio-Pulmonary Complications of Cytarabine Therapy. *Leukemia Research* 1995; 19:141-144.
96. Watterson J, Toogood I, Nieder M et coll. Excessive Spinal Cord Toxicity From Intensive Central Nervous System-Directed Therapies. *Cancer* 1994; 74:3034-3041.

## ANNEXE A

### Protocole LSA<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>

Woolner N, Burchenal JH, Lieberman PH et coll. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children - A Comparative Study of Two Modalities of Therapy. *Cancer* 1976;37:123-134.

#### **Phase d'induction**

Jour 1 : Cyclophosphamide 1 200 mg/m<sup>2</sup>, en injection i.v. rapide.  
Jours 3 à 31 : Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> per os, fractionnés en trois doses quotidiennes.  
Jours 3, 10, 17, 24 : Vincristine 1,5 à 2,25 mg/m<sup>2</sup>, par voie i.v.  
Jours 5, 27, 30 : Ponction lombaire et injection intrathécale de 6,25 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate.  
Jours 12, 13 : Daunomycine 60 mg/m<sup>2</sup>, par voie i.v.

À la fin de la période d'induction (dernière dose de méthotrexate par voie intrathécale), le patient se repose pendant 3 à 5 jours, avant la phase de consolidation.

#### **Phase de consolidation**

Les jours 34 ou 36, commencer les injections quotidiennes de cytosine arabinoside (ara-C), à raison de 150 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, pour un total de 15 injections. (Ces injections sont faites du lundi au vendredi.) Administration orale de thioguanine à raison de 75 mg/m<sup>2</sup>, 8 à 12 heures après l'injection d'ara-C. Si le nombre de leucocytes est de 1500 ou plus et que celui des plaquettes est de 150 000 ou plus le cinquième jour du traitement à l'ara-C, le patient continue de recevoir la même posologie de thioguanine pendant la fin de semaine. Toutefois, les deux traitements sont interrompus temporairement s'il y a des signes de dépression médullaire; généralement, ceci survient après les 7 à 10 doses initiales du traitement combiné et disparaît dans les 7 à 10 jours. Ainsi, le patient peut recevoir plus de 15 doses orales de thioguanine, mais seulement 15 doses intraveineuses de cytosine arabinoside (ara-C). La première période de la phase de consolidation dure environ 30 à 35 jours. Commencer la deuxième phase dès que les 15 doses d'ara-C ont été administrées; administrer des doses intraveineuses quotidiennes de 60 000 U/m<sup>2</sup> de L-asparaginase, pour un total de 12 injections, sauf pendant la fin de semaine.

Deux jours après la dernière injection de L-asparaginase, administrer deux injections intrathécales supplémentaires de méthotrexate, à intervalle de deux jours. Trois jours après la dernière injection intrathécale de méthotrexate, administrer, par voie intraveineuse, 60 mg/m<sup>2</sup> de BCNU [1, 3-bis (2-chloro-éthyl 1-1-nitroso-urée)], pour conclure la phase de consolidation. En moyenne, le traitement d'induction et de consolidation prend 85 à 100 jours.

#### **Traitement d'entretien**

Le traitement d'entretien comprend 5 cycles de 5 jours; il commence 3 à 4 jours après la fin de la phase de consolidation.

- Cycle I : 300 mg/m<sup>2</sup> de thioguanine par voie orale pendant 4 jours consécutifs; 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide par voie i.v. le cinquième jour.  
Repos de 7 à 10 jours.
- Cycle II : 2400 mg/m<sup>2</sup> d'hydroxyurée par voie orale pendant 4 jours consécutifs; 45 mg/m<sup>2</sup> de daunomycine par voie i.v. le cinquième jour.  
Repos de 7 à 10 jours.
- Cycle III : 10 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate par voie orale pendant 4 jours consécutifs; 60 mg/m<sup>2</sup> de BCNU par voie i.v. le cinquième jour.  
Repos de 7 à 10 jours.
- Cycle IV : 150 mg/m<sup>2</sup> d'ara-C par voie intraveineuse pendant 4 jours consécutifs; 1,5 mg/m<sup>2</sup> de vincristine par voie i.v. le cinquième jour.  
Repos de 7 à 10 jours.
- Cycle V : Deux doses intrathécales de 6,25 mg/m<sup>2</sup> de méthotrexate, à 2 ou 3 jours d'intervalle.  
Repos de 7 à 10 jours et recommencer avec le Cycle I.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS**

**Pr CYTOSAR**  
(cytarabine pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Cytosar pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Cytosar. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec un membre de votre équipe soignante.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament**

Cytosar est employé pour traiter le cancer du sang (leucémie) et le cancer des ganglions lymphatiques (lymphome). Il est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments.

**Les effets de ce médicament**

Cytosar ralentit ou stoppe la croissance des cellules cancéreuses.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**

Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir Cytosar si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la cytarabine ou à l'un des autres ingrédients de Cytosar (consultez la section « Les ingrédients non médicinaux » ci-dessous).

**L'ingrédient médicinal**

Cytarabine.

**Les ingrédients non médicinaux**

Poudre stérile lyophilisée : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Solution (20 mg/mL) : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

Solution (100 mg/mL) : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

**La présentation**

Cytosar se présente sous les formes suivantes :

- Poudre stérile lyophilisée dans des fioles contenant 100 mg, 500 mg, 1 g ou 2 g de médicament
- Solution (20 mg/mL) dans des fioles de 100 mg/5 mL et de 500 mg/25 mL
- Solution (100 mg/mL) dans des fioles de 1000 mg/10 mL et de 2000 mg/20 mL

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**Le traitement par Cytosar devrait être prescrit et encadré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement médicamenteux du cancer.**

**Voici les effets secondaires graves de Cytosar :**

- **Réaction allergique grave : les symptômes comprennent une respiration sifflante d'apparition soudaine, de la difficulté à respirer, l'enflure des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (touchant tout le corps) et l'urticaire.**
- **Cytosar peut causer des lésions au cœur. Avisez votre médecin sans tarder si vous ou votre enfant avez une douleur dans la poitrine, des essoufflements, les jambes enflées ou des battements de cœur irréguliers.**
- **Cytosar peut entraîner des modifications des poumons. Avisez votre médecin sans tarder si vous ou votre enfant avez une respiration sifflante, de la toux, de la fièvre, des essoufflements ou si des problèmes respiratoires existants s'aggravent.**
- **Cytosar peut causer des effets nocifs sur le système nerveux. Avisez votre médecin sans tarder si vous ou votre enfant ressentez de la somnolence, de la confusion ou une perte d'équilibre, des étourdissements, des maux de tête ou si vous constatez des modifications de la personnalité.**
- **Cytosar peut causer des effets nocifs sur l'estomac ou les intestins qui s'avèrent parfois mortels. Avisez votre médecin sans tarder si vous ou votre enfant avez mal au cœur, vomissez, avez de la diarrhée, perdez l'appétit ou ressentez une douleur abdominale.**
- **Cytosar peut causer une baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang (faible nombre de globules sanguins). Cela signifie que vous ou votre enfant pourriez vous faire des bleus ou saigner plus facilement. Avisez votre médecin sans tarder si vous ou votre enfant contractez une infection, avez des saignements, des bleus, une éruption cutanée, de la fièvre ou des frissons accompagnés de tremblements.**

**Pendant le traitement par Cytosar, votre médecin vérifiera régulièrement le nombre de cellules dans votre sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes) et le fonctionnement de votre foie et de vos reins en vous faisant passer des tests sanguins.**

**Un agent de conservation appelé alcool benzylique est parfois ajouté à Cytosar. Cette substance ne doit pas être administrée aux nourrissons prématurés ou de faible poids.**

Cytosar peut provoquer le syndrome de lyse tumorale, qui est causé par la destruction rapide des cellules cancéreuses. Ce phénomène entraîne la libération d'acide urique (déchet

métabolique) dans le sang. Habituellement, les reins se chargent d'éliminer l'acide urique, mais lorsque ce déchet se retrouve en grande quantité dans le sang, ils peuvent avoir de la difficulté à le faire correctement. Cela peut causer d'importants déséquilibres sanguins qui nuisent au fonctionnement des reins et du cœur. Avisez immédiatement votre médecin si vous ou votre enfant avez des palpitations ou des battements de cœur irréguliers, des vomissements; si vous ressentez de la fatigue ou une faiblesse; si vous avez de la difficulté à vous concentrer ou à penser clairement; si vous remarquez une enflure, des engourdissements ou des fourmillements aux mains, au visage ou aux pieds; si vous ressentez des douleurs au dos ou des crampes musculaires; si vous avez des évanouissements ou de la difficulté à respirer.

**Il faut éviter de recevoir un vaccin vivant pendant le traitement par Cytosar.** Informez votre médecin si vous ou votre enfant devez recevoir un vaccin.

Des cas de paralysie parfois mortels chez des enfants de même que des cas d'inflammation soudaine du pancréas ont été rapportés par suite de l'administration de Cytosar en association avec d'autres médicaments.

Des cas d'effets secondaires graves sur le système nerveux, variant de la céphalée à la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral, ont été signalés, surtout chez des enfants (moins de 18 ans) qui ont reçu la cytarabine par voie intraveineuse (dans la veine) en concomitance avec le méthotrexate administré par voie intrathécale (dans la moelle épinière).

On ne connaît pas les dangers pouvant être associés à l'emploi de Cytosar chez les nourrissons de moins de 1 an.

**Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous ou à votre enfant, parlez-en à votre médecin avant de recevoir Cytosar :**

- problèmes du foie ou des reins;
- problèmes cardiaques;
- problèmes de poumons;
- problèmes d'estomac ou d'intestin;
- faible nombre de globules dans le sang;
- problèmes de peau.

**Grossesse, allaitement, fertilité :**

Cytosar peut être nocif pour le fœtus ou votre bébé.

Les femmes traitées par Cytosar ne doivent pas devenir enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

Si vous êtes enceintes, croyez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de commencer le traitement par Cytosar.

Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Cytosar.

**Fertilité masculine :**

Les hommes traités par Cytosar ne doivent pas concevoir un enfant pendant le traitement ni durant les 3 mois qui suivent la fin du traitement. Vous devez utiliser des condoms et éviter de faire un don de sperme pendant le traitement et les 3 mois qui suivent. Si vous prévoyez avoir un enfant, consultez votre médecin avant d'entreprendre le traitement par Cytosar.

**Conduite automobile et utilisation de machine :**

Si vous ressentez de la somnolence ou des étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves**

Si vous ou votre enfant recevez Cytosar en association avec du méthotrexate (un autre médicament contre le cancer), vous risquez davantage de présenter des effets secondaires graves touchant le système nerveux, tels que les maux de tête, la paralysie, le coma et le pseudo-accident vasculaire cérébral.

Si vous ou votre enfant prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien, surtout s'il s'agit des médicaments suivants :

- 5-fluorocytosine (médicament contre les infections fongiques [à champignons]);
- digoxine (médicament pour le cœur);
- gentamicine (un antibiotique);
- cyclophosphamide, vincristine et prednisone.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

La cytarabine est administrée par injection ou par perfusion, de l'une des trois façons suivantes :

- dans la moelle épinière;
- dans une veine (goutte à goutte);
- sous la peau.

Habituellement, la chimiothérapie comporte plusieurs cycles de traitement qui s'échelonnent sur quelques mois. La durée du traitement et le nombre de cycles dépendent du type de cancer à traiter. Votre médecin discutera avec vous du plan de traitement.

**Dose habituelle**

Votre médecin calcule la dose de cytarabine à administrer à partir du poids et de la taille du patient.

**Surdosage**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

**Dose oubliée**

Si vous ou votre enfant manquez un rendez-vous où vous deviez recevoir votre injection de Cytosar, communiquez avec votre médecin pour savoir ce que vous devez faire.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Cytosar peut causer les effets secondaires suivants :

- Infections virales, bactériennes ou fongiques : Les infections peuvent être graves et entraîner la mort. Communiquer avec votre médecin si vous ou votre enfant avez de la fièvre, des frissons ou si vous constatez tout autre signe ou symptôme d'une éventuelle infection.
- Syndrome de la cytarabine : Cytosar peut causer une réaction appelée le syndrome de la cytarabine, qui survient de 6 à 12 heures après l'administration du médicament. Communiquer avec votre médecin si vous ou votre enfant présentez de la fièvre, des douleurs aux muscles, aux os ou à la poitrine, une éruption, des problèmes aux yeux (douleur, démangeaisons, rougeur, écoulement, vision trouble) ou une sensation de malaise général.
- Sensation de fatigue ou de faiblesse.
- Maux de tête ou étourdissements, évanouissements.
- Sensation de picotements.
- Nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, douleur abdominale.
- Infection, irritation ou douleur aux yeux, vision trouble.
- Perte de cheveux, éruption cutanée ou plaie ouverte, peau qui pèle, démangeaison ou augmentation des taches de rousseur.
- Enflure de la gorge, brûlures d'estomac, ulcères et saignement de la bouche, des lèvres ou de l'anus.
- Sensation de chaleur et de fièvre.
- Mal de gorge.
- Douleur aux muscles et aux os.
- Battements de cœur rapides.
- Éruptions cutanées ou ampoules sur la paume des mains et la plante des pieds.

**Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.**

Durant le traitement, vous ou votre enfant devrez subir régulièrement des tests sanguins. Votre médecin vous dira à quelle fréquence ces tests doivent être réalisés. Il est important que vous ne ratiez aucun rendez-vous prévu pour les tests sanguins.

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement par Cytosar et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Anémie</b> : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b> : bleus, saignement, fatigue et faiblesse.		√	
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b> : infections, fièvre, frissons accompagnés de tremblements, fatigue, courbatures, douleurs et symptômes grippaux.		√	
<b>Infection du sang</b> : Étourdissements ou sensation de faiblesse, confusion ou désorientation, diarrhée, nausées, vomissements, difficultés à parler, douleurs musculaires intenses.			√
<b>Anémie mégaloblastique</b> : fatigue, faiblesse, perte d'appétit, nausées, diarrhée, battements de cœur rapides, langue lisse ou sensible, fourmillements ou engourdissement dans les mains ou les pieds.		√	
<b>Pneumonie</b> : toux avec ou sans mucus, fièvre, frissons, essoufflement.		√	
<b>Problèmes graves touchant l'estomac ou les intestins</b> : vomissements intenses, diarrhée intense (selles plus fréquentes, selles liquides ou qui contiennent du sang, douleur ou crampes dans le ventre).		√	

<b>Fréquence indéterminée</b>	<b>Réaction allergique grave :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer. Ces symptômes peuvent provoquer une crise cardiaque.			√
	<b>Oedème :</b> enflure de l'estomac, des jambes, des chevilles ou des pieds.		√	
	<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, fièvre, nausées et vomissements.		√	
	<b>Réaction au point d'injection:</b> douleur, rougeur, chaleur, enflure au point d'injection ou le long de la veine.			√
	<b>Problèmes de reins :</b> diminution de la quantité d'urine, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue, difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner, sang dans l'urine.		√	
	<b>Problèmes de foie :</b> coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
	<b>Troubles hémorragiques graves :</b> sang dans les selles ou l'urine, saignement qui dure longtemps ou que vous ne pouvez pas maîtriser, toux accompagnée de crachats de sang, bleus plus fréquents, étourdissements ou faiblesse, confusion, difficulté à parler ou mal de tête qui dure longtemps.			√
	<b>Troubles oculaires</b>		√	

<b>graves :</b> sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur aux yeux, larmoiement, sensation de corps étranger dans l'œil.			
<b>Problèmes cardiaques graves :</b> essoufflement, enflure des jambes, battements de cœur irréguliers, douleur dans la poitrine.			√
<b>Atteinte grave du système nerveux :</b> maux de tête, paralysie, coma, pseudo-accident vasculaire cérébral, somnolence ou confusion, étourdissements ou manque d'équilibre, modification de la personnalité, tremblements généralisés incontrôlables, troubles de la parole, mouvements involontaires.			√
<b>Syndrome de la lyse tumorale:</b> nausées, vomissements, diminution de la quantité d'urine, battements de cœur irréguliers, confusion, délire, crises convulsives.			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Cytosar, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ce médicament vous sera administré à l'hôpital ou au cabinet du médecin. Vous n'aurez donc pas à le conserver à la maison. On ne doit pas jeter de médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. En agissant ainsi, vous contribuerez à préserver l'environnement.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été préparé par  
**Pharmascience inc.**  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Dernière révision: 17 mai 2017