

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

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

- A ce fort dosage, elle est administrée en perfusion dans 250 ml de solution isotonique de glucose ou de solution isotonique de chlorure de sodium d'une durée de 1 à 3 heures, à une posologie de 2 à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures ; soit 4 à 6 g/m<sup>2</sup>/24 heures pendant 6 jours (soit 12 doses au total par cure).
- Dans le cas de forts dosages, ne pas utiliser de solvant contenant de l'alcool benzylique.

##### ADAPTATION POSOLOGIQUE:

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

##### **Attention :**

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

## Modalités de manipulation :

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

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

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la cytarabine.
- Celles communes à toute thérapeutique cytotoxique.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou de traitement par les radiations ionisantes.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Association avec le vaccin anti-amarille (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Le traitement doit dans ce cas être initié avec prudence.

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

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

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

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

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

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

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

La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant de la cytarabine (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Hommes traités (voir rubrique 4.6) :

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

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

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

Non modifié

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

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

Compte tenu des données disponibles, la cytarabine ne sera administrée pendant la grossesse que si la pathologie met en jeu le pronostic vital de la mère. En effet, les études sur les fonctions de 7/7 reproduction réalisées chez différentes espèces animales ont montré que la cytarabine est embryotoxique et a des effets tératogènes principalement sur le cerveau et le squelette.

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

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

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

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

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

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

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

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

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Investigations :

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

#### Affections cardiaques :

Péricardite.

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

#### Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

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

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

#### Affections du système nerveux :

Toxicité neurocérébelleuse pour de fortes doses.

Atteintes cérébelleuses sous forme, au minimum, de dysarthrie et d'un nystagmus, au maximum d'une grande ataxie qui peut être d'apparition retardée et être définitive. Des épisodes de comas, des troubles du comportement et des neuropathies périphériques sensibles et motrices, ont aussi été rapportés. Des cas graves voire létaux ont été observés chez des malades ayant déjà reçu antérieurement d'autres traitements sur le système nerveux central (irradiation encéphalique): on recommande de ne pas dépasser la dose individuelle validée et on sera très prudent chez les patients ayant déjà reçu un traitement radiothérapique ou intrathécal.

La toxicité neurologique semble en rapport avec un débit rapide d'administration.

#### Affections oculaires :

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

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Une toxicité pulmonaire grave, parfois fatale, des syndromes de détresse respiratoire et des œdèmes pulmonaires ont été rapportés après utilisation de fortes doses de cytarabine.

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

#### Affections gastro-intestinales :

Nausées, vomissements, anorexie sont fréquents avec l'utilisation de la cytarabine, d'autre part risque de stomatite et de mucite. Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide. Quelques rares cas d'ulcérations gastro-intestinales sévères avec perforation et péritonite, nécrose intestinale ont été décrits.

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités avec de la cytarabine en association avec d'autres médicaments.

#### Affections des reins et des voies urinaires :

Insuffisances rénales et rétentions urinaires.

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

Rashs cutanés ou dermites exfoliatives.

Alopécie totale.

Ulcérations cutanées

#### Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Thrombophlébites et cellulites au point d'injection.

Poussées fébriles.

#### Affections du système immunitaire :

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

Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.

#### Réaction anaphylactique

Œdème allergique.

#### Affections hépato-biliaires :

Abcès hépatique et altération fonctionnelle hépatique avec élévation de la bilirubine. Ictère.

#### Affections des organes de reproduction et du sein :

Aménorrhée, azoospermie.

#### Effets secondaires et toxicité de la voie intra-thécale de la cytarabine :

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

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

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

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

### **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Agents Antinéoplasiques – Antimétabolites – Analogue de la pyrimidine**

**Code ATC : L01BC01**

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

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

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

Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance :

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

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

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

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Non modifié

## **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

## **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

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

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

##### **N'utilisez jamais ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active contenue dans Aracytine.
- Allaitement.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques (affections neurologiques), notamment après l'emploi du méthotrexate ou de traitement par les radiations ionisantes.
- Aplasie médullaire préexistante (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines).
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

##### **Faites attention avec ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral :**

- Le traitement ne peut être administré que sous SURVEILLANCE MEDICALE RIGOREUSE. Celle-ci comporte habituellement un examen clinique et des examens biologiques notamment numération - formule sanguine, myélogramme (examen de la moelle osseuse), taux d'acide urique.
- Les fonctions hépatique et rénale seront aussi surveillées.
- Si vous avez reçu un traitement radiothérapique, n'omettez pas de le signaler à votre médecin.
- Si vous présentez une insuffisance médullaire, ce médicament ne vous sera administré qu'en cas de nécessité absolue et des examens supplémentaires seront réalisés en particulier au début du traitement.
- Si vous devez vous faire vacciner, vous devez impérativement prévenir votre médecin traitant que vous suivez un traitement avec ARACYTINE.
- Prévenez également votre médecin si vous prenez des médicaments contenant de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne (utilisés dans le traitement de l'épilepsie).

#### Interactions avec d'autres médicaments

##### **Utilisation d'autres médicaments**

**Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE en association avec le vaccin contre la fièvre jaune.**

Ce médicament est DECONSEILLE en association :

- avec les vaccins vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite, tuberculose, varicelle), sauf le vaccin contre la fièvre jaune, voir ci-dessus,
- la phénytoïne ou la fosphénytoïne (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Non modifié.

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

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Soyez très prudent : Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié.

### **3. COMMENT UTILISER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Le traitement ne peut être administré qu'en milieu hospitalier, sous stricte surveillance médicale.

##### **Posologie**

La dose administrée doit être évaluée en tenant compte de l'état clinique du patient (hématologique, extra-hématologique, hépatique et rénal).

Le traitement doit être adapté à chaque cas.

##### **Mode et voie d'administraton**

Elle est administrée en perfusion dans 250 ml de solution isotonique de glucose ou de solution isotonique de chlorure de sodium d'une durée de 1 à 3 heures.

Ne pas utiliser de solvant contenant de l'alcool benzylique.

A l'attention du personnel soignant :

Comme pour tout cytotoxique, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement, dans les conditions de sécurité requises pour le patient.

En plus des précautions usuelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il faut :

- mettre une blouse à manches longues et poignets serrés, afin d'éviter toute projection de solution sur la peau,
- porter également un masque chirurgical à usage unique et des lunettes enveloppantes,
- mettre des gants à usage unique en PVC, et non en latex, après lavage aseptique des mains,
- préparer la solution sur un champ de travail,
- arrêter la perfusion, en cas d'injection hors de la veine,
- éliminer tout matériel ayant servi à la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacon) dans un conteneur réservé à cet effet,
- détruire les déchets toxiques,
- manipuler les excréta et vomissures avec précaution.

Les femmes enceintes doivent éviter la manipulation des cytotoxiques.

Attention :

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

### **Incompatibilités**

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

### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Au cours du traitement, il est possible que surviennent :

- des modifications du bilan sanguin : une chute des globules blancs, des plaquettes sanguines et des globules rouges :
  - la chute des globules blancs peut s'accompagner de frissons et de fièvre qui nécessitent immédiatement un avis médical. Elle peut être responsable d'infection,
  - la chute des plaquettes sanguines peut s'accompagner de saignements qui nécessitent immédiatement un avis médical,
- des effets cardiaques pouvant être graves,
- des inflammations des veines dans lesquelles se forme un caillot,
- des effets neurologiques se manifestant par, au minimum des troubles de la parole, des troubles du mouvement des yeux, et au maximum par des troubles de la coordination des mouvements. Il peut aussi survenir des troubles du comportement, des épisodes de coma, une atteinte de certains nerfs,
- des effets au niveau de la cornée et des inflammations de la conjonctive,

Ces troubles peuvent être prévenus ou diminués par un traitement contenant des corticoïdes.

- des effets pulmonaires pouvant dans certains cas être graves, parfois fatals après utilisation de fortes doses de cytarabine (détresse respiratoire, œdème pulmonaire),

- des effets digestifs : nausées, des vomissements. Ces troubles peuvent être supprimés, voire prévenus par un traitement anti-nauséeux approprié. Une perte de l'appétit, des difficultés à avaler, une inflammation de l'œsophage, des ulcérations au niveau anal ou de la bouche.  
De rares cas d'ulcération au niveau de l'estomac ou de l'intestin et de nécroses intestinales ont été rapportés, ainsi que des cas de pancréatite lors de l'association avec d'autres médicaments,
- des troubles au niveau des reins et des difficultés à évacuer l'urine,
- des effets au niveau de la peau : éruptions, des ulcérations (lésions cicatrisant difficilement), une perte des cheveux, une exfoliation de la peau,
- différents types d'infections, pouvant survenir lors de l'administration de la cytarabine seule ou en association avec des médicaments immunosuppresseurs,
- une inflammation et une douleur aux points d'injection, l'apparition de cellulite au point d'injection,
- de la fièvre,
- une jaunisse, des modifications des paramètres sanguins hépatiques, des abcès au niveau du foie,
- absence de règles,
- absence de spermatozoïdes dans le sperme,
- 6 à 12 heures après l'administration du produit, il peut apparaître un ensemble de troubles associant : température, douleurs musculaires et osseuses, parfois douleurs de la poitrine, inflammation des conjonctives, éruption avec sensation de malaise général. Ces troubles peuvent dans certains cas être atténués et même prévenus par l'administration de médicaments contenant des corticoïdes,
- des réactions allergiques graves, y compris des gonflements,
- une augmentation de l'acide urique dans le sang,

Ces troubles peuvent survenir même si le traitement a un effet favorable. Il faut les signaler au médecin qui a en charge votre traitement.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié