

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition de la poudre

Cytarabine 100 mg

Pour un flacon de 100 mg de poudre.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie.
- Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie et le mode d'administration varient selon le protocole d'associations thérapeutiques utilisées.

Posologie

Différents schémas thérapeutiques utilisant la cytarabine ont été proposés :

Leucémies aiguës myéloblastiques et transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies :

Les posologies données en mg/m² de surface corporelle sont utilisables chez l'adulte et l'enfant.

Induction :

Chimiothérapie d'association (toujours avec une anthracycline, parfois avec d'autres anti-néoplasiques) :

100 mg/m² /j pendant 7 à 10 jours

Ou

200 mg/m² /j pendant 5 à 7 jours.

Une deuxième cure peut être administrée en cas d'échec de la première.

Entretien et consolidation :

Une consolidation peut être faite avec le même protocole de chimiothérapie que celui qui a permis d'obtenir la rémission. La cytarabine peut être administrée à des doses inférieures, seule ou en association avec d'autres antinéoplasiques, par cures espacées de 4 à 6 semaines lors des traitements d'entretien.

Dans les traitements d'entretien, la voie sous-cutanée peut être utilisée : 20 mg/m² /jour, administrés en 1 ou 2 injections pendant 5 à 10 jours.

Leucémies aiguës lymphoblastiques :

Traitement d'induction et d'entretien :

Les protocoles utilisés sont assez voisins de ceux du traitement des leucémies aiguës myéloïdes.

Ils utilisent des associations comprenant principalement : cytarabine-vincristine-prednisolone.

Traitement des localisations méningées par voie intrathécale :

A titre préventif, on propose la cytarabine : 20 mg/m², parfois associée au méthotrexate et à l'hydrocortisone.

Pour l'enfant de moins de 3 ans, la dose de cytarabine est de 30 mg/m².

A titre curatif, on utilise habituellement la dose de 20 mg/m² une à deux fois par semaine.

L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou pour une administration chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans (voir rubrique 4.2 dans Mode d'administration).

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/mm³,
 - Les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1 000/mm³.
- 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.

Mode d'administration

La cytarabine peut être utilisée par différentes voies d'administration.

- Voie intraveineuse en injection directe ou en perfusion continue : lorsque la cytarabine est administrée rapidement, les doses injectées peuvent être plus importantes que celles qui le seraient par perfusion lente; ceci est dû à l'inactivation rapide du produit et à sa durée de contact très courte avec les cellules néoplasiques et normales sensibles.
- Voie sous-cutanée : la cytarabine est particulièrement bien tolérée. On observe très rarement douleur et inflammation au point d'injection.
- Voie intrathécale : la cytarabine est utilisée dans le traitement préventif et curatif des localisations méningées des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

En cas d'utilisation par voie intrathécale, la reconstitution se fait avec du L.C.R. autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.

L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou dans le cas d'une administration intraveineuse à fort dosage ou pour une administration chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans (voir rubrique 4.3 et 4.4). La reconstitution se fait avec du L.C.R. autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.

Quelle que soit la voie d'administration, l'expérience clinique acquise suggère que les résultats obtenus par la cytarabine dépendent étroitement des modifications posologiques de façon à détruire le plus de cellules blastiques avec le moins d'effet toxique. Une association polychimiothérapeutique entraîne des modifications de posologie pour chacun des constituants du protocole.

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 vomissements 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.

Instruction pour une ouverture correcte des ampoules :

Important : l'ampoule est prélimée en un point de l'étranglement. La tache colorée sur l'olive permet l'orientation de celle-ci (figure 1). Saisir l'ampoule, le point coloré dirigé vers soi, l'ampoule s'ouvre facilement en plaçant le pouce sur le point coloré et en exerçant une légère flexion du haut vers le bas (figure 2). Ne pas ouvrir l'ampoule au niveau du trait.



Figure 1

Figure 2

4.3. Contre-indications

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

- Le solvant à base d'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou intraveineuse à fort dosage. Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans.

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/mm³. Il se peut que le nombre d'éléments figurés continue à diminuer après l'arrêt du traitement pour atteindre les valeurs les plus basses après une période sans traitement de 12 à 24 jours. Si cela est indiqué, la reprise du traitement peut se faire lorsque des signes nets de réparation médullaire apparaissent.

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

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

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

Neurologie : des cas d'effets indésirables neurologiques sévères allant de la céphalée à une paralysie, un coma et des épisodes de type accident vasculaire cérébral ont été rapportés principalement chez les jeunes et les adolescents, à la suite de l'administration de cytarabine par voie intraveineuse en association à du méthotrexate par voie intrathécale.

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

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

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

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

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

Hommes traités (voir rubrique 4.6) :

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

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

Toxicité liée à l'alcool benzylique

Une ampoule de solvant de 5 ml contient 47,25 mg d'alcool benzylique.
Ce solvant ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou intraveineuse à fort dosage, et chez les nouveau-nés et enfants de moins de 3 ans

Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'alcool benzylique, un conservateur, a été associé à des événements indésirables graves y compris un syndrome de respiration haletante (ou « gasping syndrome ») et des décès au sein de la population pédiatrique.

Bien qu'aux doses thérapeutiques usuelles, les quantités d'alcool benzylique administrées sont considérablement plus faibles que celles qui sont à l'origine du syndrome de respiration haletante, la quantité minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut survenir n'est pas connue.

Le risque de toxicité par l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité de détoxification hépatique du produit.

Les prématurés et les nouveau-nés de faibles poids ont davantage de risque de développer une telle toxicité.

La reconstitution se fait avec du L.C.R. autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.

Voie intrathécale : La cytarabine, lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale, peut être associée à des nausées, des vomissements et à une grave toxicité du système nerveux central qui peut aboutir à un déficit permanent, incluant une cécité et d'autres toxicités neurologiques.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose individuelle validée et d'être très prudent chez les patients ayant reçu un traitement radiothérapeutique ou intrathécal. Voir rubrique 4.8.

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

Interactions médicamenteuses :

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques

Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.
Contrôle plus fréquent de l'INR.

Association à prendre en compte

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

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Compte tenu des données disponibles, la cytarabine ne sera administrée pendant la grossesse que si la pathologie met en jeu le pronostic vital de la mère. En effet, les études sur les fonctions de 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.

L'alcool benzylique, présent dans le solvant, traverse la barrière placentaire.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

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

Infections et infestations :

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

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

Affections gastro-intestinales :

Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide.

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

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

Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.

Investigations :

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

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

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

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

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

Infections et infestations:	
très fréquent	Septicémie, pneumonie, infection ^a
fréquence indéterminée	cellulite au point d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique:	
très fréquent	Aplasie, Insuffisance médullaire, thrombocytopénie, anémie, anémie mégaloblastique, leucopénie, neutropénie, diminution du taux de réticulocytes
Affections du système immunitaire	
fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, oedème allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition:	
fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux:	
fréquence indéterminée	Neurotoxicité, névrite, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires :	
fréquence indéterminée	Conjonctivite (voir syndrome cytarabine) ^b
Affections cardiaques:	
fréquence indéterminée	Péricardite
Affections vasculaires:	
fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
rare	Pneumopathie interstitielle
fréquence indéterminée	Dyspnée, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales:	
très fréquent	Stomatite, ulcère buccal, ulcère anal, inflammation anale, diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale, mucite
fréquence indéterminée	Pancréatite, ulcère de l'œsophage, œsophagite
Affections hépatobiliaires:	
très fréquent	Fonction hépatique anormale
fréquence indéterminée	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	
très fréquent	Alopécie, rash
fréquent	Ulcère cutané
fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, urticaire, prurit, éphélides, dermite exfoliative

Affections musculo-squelettiques et systémiques:	
très fréquent	Syndrome cytarabine
Affections du rein et des voies urinaires	
fréquence indéterminée	Insuffisance rénale, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	
très fréquent	Pyrexie
fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection ^c
Investigations:	
très fréquent	Biopsie de la moelle osseuse anormale, frottis sanguin anormal
rare	Hyperuricémie
^a Infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires, parfois mortelles ^b peut apparaître avec une éruption et peut être hémorragique en cas de thérapie à forte dose ^c douleur et inflammation au site d'injection sous-cutanée	

Description d'effets indésirables particuliers

Effets indésirables associés à la voie intrathécale :

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

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

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

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

Effets indésirables associés aux fortes doses :

Affections du système nerveux :

Toxicité neurologique à forte dose.

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

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

Affections oculaires :

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

Affections cardiaques :

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables (fortes doses seulement)

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

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

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

^a pouvant entraîner le décès

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La dose de 4,5 g/m² en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures en 12 doses provoque une toxicité du système nerveux central irréversible et létale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques – Antimétabolites – Analogues de la pyrimidine, code ATC : L01BC01

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

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

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

Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance :

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Après administration intraveineuse d'une dose de 2 à 3 g/m² toutes les 12 heures en perfusion d'une heure sur 5 à 6 jours (10 à 12 doses), les concentrations plasmatiques en fin de perfusion sont de l'ordre de : 19,96 ± 8,02 µg/ml et 35 ± 2,8 µg/ml. Les concentrations plasmatiques décroissent à l'arrêt de la perfusion, selon une courbe bi exponentielle. Six heures après la fin de la perfusion les concentrations obtenues correspondent à celles mesurées au "steady-state" après une perfusion continue de 24 heures de 100 mg / m² de cytarabine.

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

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

Aux doses conventionnelles :

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

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

Clairance rénale plus lente avec les hautes doses, de l'ordre de 232 ± 33,4 ml/min/m².

La cytarabine administrée par voie générale (IV) passe la barrière hémato-encéphalique : après une dose de 1 à 3 g/m² en perfusion de 1 à 3 heures, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont de l'ordre de 100 à 300 ng/ml.

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

Activation de la cytarabine en ARA-CTP métabolite actif :

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

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

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

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

Catabolisme :

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chez la souris, le rat et le chien par voie orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et intra-articulaire ont montré que les organes cibles sont : le système hématopoïétique (mégalo-blastose, réticulocytopenie, leucopénie, thrombocytopenie, et anémie), le cerveau (destruction des fonctions cérébrales et cérébelleuses) et dans une moindre mesure le foie (élévation modérée des enzymes hépatiques à insuffisance hépatique) et les reins (néphrotoxicité). La sévérité de la toxicité est dose-dépendante. Les autres effets observés sont : une toxicité pulmonaire, gastro-intestinale (diarrhées, ulcérations), cardiomyopathie, des conjonctivites et des rashes cutanés.

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

La cytarabine est mutagène et clastogène.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : alcool benzylique, eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

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

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. S'assurer de la compatibilité avant de le mélanger ou de l'associer à toute autre substance.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : 5 ans.

La solution reconstituée de cytarabine ne contient aucun agent antimicrobien. Il est par conséquent recommandé que la reconstitution soit effectuée immédiatement avant l'utilisation de la solution injectable et que la perfusion soit commencée dès que possible.

La perfusion doit être terminée dans les 24 heures qui suivent la reconstitution et toute solution non utilisée doit être jetée.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre :

Flacon en verre incolore de type I de 10 ml contenant 100 mg de poudre fermé par un bouton en caoutchouc bromobutyle.

Solvant :

Ampoule en verre incolore de type I de 5 ml.

Boîtes de 1 et de 25.

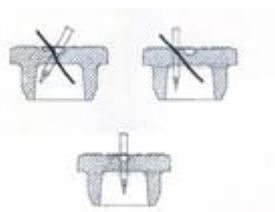
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 Gauges). L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon ou de fragments de bouchon dans le flacon.

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



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

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 302 672 1 9 : flacon de 10 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable – ampoule de 5 ml (verre incolore) de solvant, boîte de 1.
- 34009 553 151 2 4 : flacon de 10 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable – ampoule de 5 ml (verre incolore) de solvant, boîte de 25.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Cytarabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Composition de la poudre :

Cytarabine 100,00 mg
Pour un flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Composition du solvant : alcool benzylique, eau pour préparation injectable.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable, flacon + ampoule.

Boîte de 1 ou 25.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Voie sous-cutanée.

Voie intrathécale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

NE PAS AVALER

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Effectuer la reconstitution immédiatement avant l'utilisation et commencer la perfusion dès que possible. Elle doit être terminée dans les 24 suivantes.

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration du produit doit être détruit conformément aux procédures de traitement des déchets cytotoxiques.

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

Titulaire

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER PFE FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

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

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Cytarabine

Voie intraveineuse.

Voie sous-cutanée.

Voie intrathécale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Cytarabine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?
3. Comment utiliser ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques – Antimétabolites – Analogues de la pyrimidine. (L. Antinéoplasique et immunomodulateur) - code ATC : L01BC01

Ce médicament empêche la croissance de certaines cellules. Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies du sang.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?

N'utilisez jamais ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la cytarabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- 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).
- Patients avec une infection méningée évolutive.
- En association avec les vaccins vivants atténués (vaccins contre la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, le rotavirus, la grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (Voir Autres médicaments et ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable).

Le solvant à base d'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale. Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans ou pour une administration intraveineuse à fort dosage.

Avertissements et précautions

- 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 radiothérapeutique, 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.
- **Ce médicament doit être évité en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne)** (utilisés dans le traitement de l'épilepsie).
- Si votre traitement par ARACYTINE est administré concomitamment à du méthotrexate par voie intrathécale.

Une ampoule de solvant de 5 ml contient 47,25 mg d'alcool benzylique.

Ce solvant ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale ou d'une administration intraveineuse à fort dosage.

Dans les autres cas, la solution reconstituée avec ce solvant peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Autres médicaments et ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE en association avec :

- Les vaccins vivants atténués (vaccins contre la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, le rotavirus, la grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Ce médicament DOIT ETRE EVITE en association avec :

- La phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie).

Prévenez votre médecin si vous prenez des médicaments de la classe des antivitamines K ou des immunosuppresseurs.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable contient de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale.

3. COMMENT UTILISER ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?

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'administration

Ce médicament peut être administré par différentes voies d'administration :

- voie intraveineuse,
- voie sous-cutanée,
- voie intrathécale.

En cas d'utilisation par voie intrathécale, la reconstitution se fait avec du LCR autologue ou avec une solution de chlorure de sodium isotonique ; l'utilisation doit être immédiate.

L'alcool benzylique ne doit pas être utilisé pour la reconstitution de la solution dans le cas d'une administration intrathécale.

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.

Instruction pour une ouverture correcte des ampoules :

Important : l'ampoule est prélimée en un point de étranglement. La tache colorée sur l'olive permet l'orientation de celle-ci (figure 1). Saisir l'ampoule, le point coloré dirigé vers soi, l'ampoule s'ouvre facilement en plaçant le pouce sur le point coloré et en exerçant une légère flexion du haut vers le bas (figure 2). Ne pas ouvrir l'ampoule au niveau du trait.



Figure 1

Figure 2

DANS TOUS LES CAS SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

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) et l'hémisuccinate de méthylprednisolone.

Si vous avez utilisé plus de ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable que vous n'auriez dû :

Il n'existe pas d'antidote spécifique. La dose de 4,5 g/m² en perfusion IV d'une heure toutes les 12 heures en 12 doses provoque une toxicité du système nerveux central irréversible et létale.

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Au cours du traitement, il est possible que surviennent :

Des effets indésirables très fréquents (pouvant apparaître chez plus de 1 patient sur 10) :

- Des infections :
 - infection généralisée (septicémie),
 - infection des poumons (pneumonie),
 - autres infections (pouvant être virales, bactériennes, fongiques, parasitaires et dans certains cas mortelles).
- Des modifications du bilan sanguin :
 - diminution des globules blancs dans le sang (leucopénie) ou diminution de certains globules blancs dans le sang (neutropénie), pouvant s'accompagner de frissons et de fièvre, qui nécessitent immédiatement un avis médical. Elle peut être responsable d'infection,
 - diminution des plaquettes sanguines (thrombocytopénie) pouvant s'accompagner de saignements qui nécessitent immédiatement un avis médical,
 - diminution des globules rouges (anémie, anémie mégaloblastique, diminution du taux de réticulocytes),
 - appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines (aplasie) ou défaillance de la production de ces cellules par la moelle osseuse (insuffisance médullaire).
- Des effets digestifs :
 - nausées,
 - vomissements,
 - diarrhée,
 - ulcération ou inflammation (stomatite) au niveau de la bouche,
 - ulcération ou inflammation au niveau anal,
 - inflammation des muqueuses (mucite),
 - douleurs abdominales.
- Des effets au niveau du foie : fonctionnement du foie anormal.
- Des effets au niveau de la peau : rash, perte des cheveux.
- Des effets généraux :
 - le syndrome cytarabine peut apparaître 6 à 12 heures après l'administration du produit, se caractérise par un ensemble de troubles associant température, douleurs musculaires et osseuses, parfois douleurs de la poitrine, inflammation des conjonctives, éruption cutanée et sensation de malaise général. Ces troubles peuvent dans certains cas être atténués et même prévenus par l'administration de médicaments contenant des corticoïdes,
 - fièvre (pyrexie).
- Des effets au niveau des analyses biologiques : biopsie de la moelle osseuse anormale, frottis sanguin anormal.

Des effets indésirables fréquents (pouvant apparaître chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Des effets sur le métabolisme et la nutrition : diminution de l'appétit.
- Des effets au niveau de la peau : ulcère de la peau.

Des effets indésirables rares (pouvant apparaître chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Des effets pulmonaires : infection pulmonaire (pneumopathie interstitielle),
- Des effets au niveau des analyses biologiques : augmentation de l'acide urique dans le sang (hyperuricémie).

Des effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- Des infections : inflammation d'une couche profonde de la peau (cellulite) au point d'injection.
- Des effets sur le système immunitaire :
 - réactions allergiques graves (réactions anaphylactiques),
 - œdème allergique.
- Des effets sur le système nerveux :
 - neurotoxicité,
 - inflammation d'un nerf (névrite),
 - étourdissements,
 - maux de tête.
- Des effets au niveau des yeux : inflammation de la conjonctive (conjonctivite – se référer ci-dessus au syndrome cytarabine).
- Des effets cardiaques : inflammation de l'enveloppe du cœur (péricardite).
- Des effets vasculaires : inflammation des veines dans lesquelles se forme un caillot (thrombophlébite).
- Des effets pulmonaires : difficulté à respirer (dyspnée), douleur oropharyngée.
- Des effets digestifs :
 - ulcération de l'œsophage,
 - inflammation de l'œsophage (œsophagite),
 - inflammation du pancréas (pancréatite).
- Des effets au niveau du foie : jaunisse (ictère).
- Des effets au niveau de la peau :
 - éruption cutanée des paumes des mains- et plantes des pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire),
 - urticaire,
 - démangeaison (prurit),
 - taches brunes (éphélides),
 - inflammation de la peau accompagnée de desquamation (dermite exfoliative).
- Des effets sur le rein :
 - défaillance des fonctions rénales (insuffisance rénale),
 - difficulté à évacuer l'urine (rétention urinaire).
- Des effets sur la reproduction :
 - absence de règles (aménorrhée),
 - absence de spermatozoïdes dans le sperme (azoospermie).
- Des effets généraux et au site d'injection : réaction au site d'injection (douleur et inflammation).

Au cours du traitement avec de fortes doses seulement, il est possible que surviennent :

Des effets indésirables très fréquents (pouvant apparaître chez plus de 1 patient sur 10) :

- Des effets sur le système nerveux :
 - troubles au niveau de cerveau,
 - troubles au niveau du cervelet pouvant être d'intensité légère, se manifestant par des troubles de la prononciation (dysarthrie) ou des mouvements involontaires des yeux (nystagmus), à grave, se manifestant par une difficulté à coordonner les mouvements (ataxie sévère parfois d'apparition retardée et dans certains cas définitive),
 - somnolence.
- Des effets au niveau des yeux : affection de la cornée.
- Des effets pulmonaires pouvant dans certains cas être graves, parfois fatals :

- syndrome de détresse respiratoire aiguë,
- œdème pulmonaire,
- toxicité pulmonaire.

Des effets indésirables fréquents (pouvant apparaître chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Des effets digestifs : inflammation du côlon (colite nécrosante)
- Des effets au niveau de la peau : desquamation cutanée.

Des effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Au niveau du foie : abcès du foie.
- Au niveau du système nerveux :
 - coma,
 - convulsions,
 - sensation de faiblesse au niveau des membres (neuropathie motrice périphérique),
 - perte de la sensibilité au toucher ou troubles de la sensibilité (fourmillements, picotements, sensations douloureuses, sensation de chaud ou de froid) au niveau de des membres (neuropathie sensitive périphérique).
- Au niveau cardiaque : maladie du muscle cardiaque (cardiomyopathie) pouvant entraîner la mort.
- Au niveau digestif :
 - nécrose gastro-intestinale,
 - groupe de kystes gazeux dans l'épaisseur de la paroi de l'intestin (pneumatose de l'intestin),
 - inflammation de l'abdomen (péritonite).
- Au niveau hépatobiliaire :
 - atteinte du foie,
 - augmentation du taux sanguin de bilirubine.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le conditionnement extérieur. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Durée de conservation après reconstitution : 48 heures à température inférieure à 25°C.

La solution reconstituée ne contenant aucun agent antimicrobien, il est recommandé que la reconstitution soit effectuée immédiatement avant l'utilisation de la solution injectable et que la perfusion soit commencée dès que possible.

La perfusion doit être terminée dans les 24 heures qui suivent la reconstitution, et toute solution non utilisée doit être jetée

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- La substance active est :
Cytarabine 100,00 mg

Pour un flacon.

- Les autres composants sont :

Composition du solvant :

Alcool benzylique, eau pour préparation injectable.

Pour une ampoule.

Qu'est-ce que ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable en flacon + ampoule.

Boîte de 1 ou 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER PFE FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

ACTAVIS ITALY S.P.A.

VIA PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI)
ITALIE

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

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est : {MM/AAAA}

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 Gauges). L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon ou de fragments de bouchon dans le flacon.

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

