

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 100,00 mg

Pour un flacon de 100 mg de poudre.

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 intra-thécale

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.

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 intra-thécale : 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 intra-thécale, 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.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la cytarabine.
- Celles communes à toute thérapeutique antimétabolique.
- Aplasie médullaire préexistante.
- Encéphalopathies dégénératives et toxiques, notamment après emploi du méthotrexate ou de traitement par les radiations ionisantes.

- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- En association avec le vaccin anti-amarile (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 numération formule sanguine, examens médullaires (myélogramme) afin d'apprécier les résultats thérapeutiques et la toxicité hématologique du traitement.

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

On surveillera les fonctions hépatiques et rénales. Les doses peuvent être diminuées en cas d'insuffisance hépatique et rénale.

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.

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 rubriques 4.3)

- + **Vaccin anti-amarile (fièvre jaune)** : risque de maladie vaccinale généralisée 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 la perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- + **Vaccins vivants atténués (sauf anti-amarile)** : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Association à prendre en compte

- + **Immunosuppresseurs** : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

4.6. Grossesse et allaitement

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Effets attendus sur le système hématopoïétique

La cytarabine est un agent antinéoplasique qui entraîne une myélo-dépression. 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.

Autres effets secondaires fréquents

- Nausées, vomissements sont assez fréquents, surtout en cas d'intraveineuse rapide.
- Toxicité neurocérébelleuse pour de fortes doses.
- Anorexie, douleurs abdominales, diarrhées.
- Ulcérations muqueuses (buccales, anales).
- Rashs cutanés.
- Poussées fébriles.
- Modifications transitoires des fonctions hépatiques.
- Aménorrhée, azoospermie.

Effets immuno-allergiques

Ils se caractérisent par élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashs maculo-papuleux, 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.

Effets secondaires et toxicité de la voie intra-thécale

La cytarabine par voie intra-thécale peut provoquer des signes de toxicité systémique (système hématopoïétique) et les mêmes effets secondaires de type nausées, vomissements.

Des accidents de paraplégie ont été rapportés (exceptionnellement). Leucoencéphalite nécrosante au décours d'un traitement comprenant une association cytarabine-méthotrexate-corticoïde. Ces enfants avaient aussi reçu une irradiation encéphalique.

Des cas isolés de neurotoxicité ont été rapportés. 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.

Autres effets secondaires rarement observés

Ulcérations cutanées, ictère, troubles urinaires (rétention, modification biologique), thrombophlébites et cellulite aux points d'injection.

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

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

La cytarabine est activée au niveau cellulaire en son métabolite actif triphosphaté: l'ARA-CTP.

Par une rapide désamination. Elle est transformée en son métabolite inactif ARA-U (arabinoside uracile). Ce métabolisme rapide s'effectue essentiellement au niveau du foie et éventuellement au niveau rénal.

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, leucopenie, 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 rashs 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). 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, vitamines C et PP) et l'hémisuccinate de méthylprednisolone.

ARACYTINE 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: 4 ans

Après reconstitution: voir rubrique 6.4.

6.4. Précautions particulières de conservation

Après reconstitution: 48 heures à température inférieure à 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre :

Flacon en verre incolore de type I de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle.

Solvant :

Ampoule en verre incolore de type I de 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 302 672-1 : flacon de 10 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable -ampoule de 5 ml (verre incolore) de solvant, boîte de 1
- 553 151-2 : 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 par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter 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.

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 intra-thécale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

NE PAS AVALER

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Après reconstitution : 48 heures à température inférieure à 25°C. Ne pas utiliser une solution dans laquelle un léger trouble serait apparu.

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
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE 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 THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

Sans objet.

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

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

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Voie sous-cutanée.

Voie intra-thécale.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Cytarabine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE 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 INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

Classe pharmacothérapeutique

ANALOGUE DE LA PYRAMIDINE

ANTIMETABOLITE

(L. Antinéoplasique et immunomodulateur)

Indications thérapeutiques

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 ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable dans les cas suivants :

- Allergie connue à ce médicament.
- Grossesse.
- 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.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

Le traitement ne peut être administré que sous SURVEILLANCE MEDICALE RIGOUREUSE.

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.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec d'autres médicaments

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans le cas suivant :

- 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).

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse - Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

D'UNE FACON GENERALE IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE OU DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

Sportifs

Sans objet.

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

Sans objet.

Informations importantes concernant certains composants d'ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable :

Excipient à effet notoire : 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 ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

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 intra-thécale.

En cas d'utilisation par voie intra thécale, 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.

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

INCOMPATIBILITES

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.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

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.

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

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable 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 nausées, des vomissements. Ces troubles peuvent être supprimés, voire prévenus par un traitement anti-nauséeux approprié.
- 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. Ces troubles peuvent dans certains cas être atténués et même prévenus par l'administration de médicaments dérivés de la cortisone.
- 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.
- Une inflammation de la bouche.
- Des troubles neurologiques à forte dose.
- Des éruptions cutanées.
- Les règles peuvent devenir irrégulières, voire disparaître.
- Les spermatozoïdes peuvent diminuer voire disparaître dans le sperme.

Plus rarement, peuvent s'observer : des ulcérations de la peau (lésions cicatrisant difficilement), une jaunisse, des difficultés pour uriner, une inflammation aux points d'injection.

Ces troubles peuvent survenir même si le traitement à 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 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?

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

Date de péremption

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Après reconstitution : 48 heures à température inférieure à 25°C. Ne pas utiliser une solution dans laquelle un léger trouble serait apparu.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable ?

La substance active est :

Composition de la poudre :

Cytarabine 100,00 mg

Pour un flacon.

Les autres composants sont :

Composition du solvant :

Alcool benzylique, eau pour préparation injectable.

Pour une ampoule.

Forme pharmaceutique et contenu

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.

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

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

Exploitant

PFIZER
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANDELONGUE
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

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

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

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.