

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cytarabine (poudre lyophilisée) 500 mg
Pour un flacon.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat pour usage parentéral.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

- La cytarabine 500 mg 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/m² toutes les 12 heures ; soit 4 à 6 g/m²/24 heures pendant 6 jours (soit 12 doses au total par cure).

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 1000/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.
- 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/m² 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/m² J6 et J7), à de l'asparaginase (6000 unités/m²), à de la rubidazole, à de l'AMSA (150 à 200 mg/m²/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 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-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 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 prévient l'hyperuricémie.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (voir rubrique 4.5).

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-amarille (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 antiamarile)** : 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

Toxicité hématologique

Pancytopenie profonde et durable de 15 à 25 jours: la sévérité de l'aplasie est dose-dépendante; l'utilisation de cytarabine à haute dose entraîne une aplasie médullaire plus profonde que celle observée aux doses conventionnelles. Il est donc impératif que le traitement justifiant l'emploi de ces doses soit instauré en milieu spécialisé.

Toxicité neurologique centrale

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 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 unitaire 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.

Toxicité cornéenne et conjonctivale

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

Toxicité digestive

Nausées, vomissements, anorexie sont fréquents avec l'utilisation de la cytarabine 1 g, d'autre part risque de stomatite et de mucite. Les nausées et vomissements sont plus fréquents à la suite d'une perfusion rapide.

Toxicité cutanée

A type de rash ou de dermite exfoliative.
Alopécie totale.

Autres rares cas de toxicité

Ulcérations gastro-intestinales sévères avec perforation et péritonite, nécrose intestinale, colite nécrosante, abcès hépatique.

Altération fonctionnelle hépatique avec élévation de la bilirubine, œdème pulmonaire

Syndrome cytarabine caractérisé par une fièvre avec myalgies, des douleurs osseuses, thoraciques, des rashes maculo-papuleux, une conjonctivite et une sensation de malaise général. Ce syndrome survient dans les 6 à 12 heures suivant l'administration du produit. Il est prévenu et traité par les corticoïdes.

Une hyperuricémie secondaire à la lyse blastique peut être induite par le traitement 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.

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

- 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 biexponentielle. Six heures après la fin de la perfusion les concentrations obtenues correspondent à celles mesurées au "steady-state" après une perfusion continue de 24 heures de 100 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 tri-phosphate). La formation de l'ARA-CTP est une condition nécessaire à la cytotoxicité du produit mais n'est semble-t-il pas la seule : d'autres mécanismes interviennent.
- Catabolisme :
La cytarabine est dégradée en ARA-U (arabinofuranosyl uracile), métabolite inactif, par la cytidine déaminase, enzyme présente dans de nombreux tissus mais principalement dans le foie et aussi dans les cellules leucémiques et la moelle. Cette enzyme est la cible de nombreux phénomènes d'activation ou d'inhibition.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

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

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

4 ans.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 mg en flacon (verre), boîtes de 1 et 10 flacons.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

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

- 562 015-0: 500 mg en flacon (verre), boîte de 1.
- 555 305-7: 500 mg en flacon (verre), boîte de 10.

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.

Réservé à l'usage hospitalier.

Réservé aux spécialistes en oncologie, hématologie et médecine interne.

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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

Cytarabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Cytarabine (poudre lyophilisée) 500 mg

Pour un flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Lyophilisat pour usage parentéral (I.V.)

Boite de 1 et 10 flacons.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie IV.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Sans objet.

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

ACTAVIS ITALY S.P.A.
VIA PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI)
ITALIE

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.

Réservé à l'usage hospitalier.

Réservé aux spécialistes en oncologie, hématologie et médecine interne.

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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV.

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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral
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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?
3. COMMENT UTILISER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral 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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral 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 médecin ou de votre pharmacien.

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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral:

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 radiothérapeutique, 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.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

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

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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'administration

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.

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.

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 penicilline 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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral 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 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.
 - La chute des plaquettes sanguines peut s'accompagner de saignements qui nécessitent immédiatement un avis médical.
- 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.
- Des effets au niveau de la cornée et des inflammations de la conjonctive.

Ces troubles peuvent être prévenus ou diminués par un traitement anti-inflammatoire.

- Des effets digestifs : nausées, vomissements, perte de l'appétit.
Les nausées et vomissements peuvent être supprimés, voire prévenus par un traitement anti-nauséux approprié.
- Des effets au niveau cutané : éruptions, perte des cheveux.

Plus rarement, peuvent s'observer :

- Des ulcérations de la peau (lésions cicatrisant difficilement), une jaunisse.
- 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 cutanée et sensation de malaise général. Ces troubles peuvent dans certains cas être atténués et même prévenus par l'administration de médicaments dérivés de la cortisone.
- 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 ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral ?

La substance active est :

Cytarabine (poudre lyophilisée) 500 mg

Pour un flacon.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous la forme lyophilisat pour usage parentéral. Boîte de 1 et 10 flacons.

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 LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER
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

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.