

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DepoCyte 50 mg in sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione contiene 10 mg di citarabina.
Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di citarabina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione bianca-bianco avorio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento intratecale della meningite linfomatosa. Nella gran parte dei pazienti, questo trattamento sarà parte del regime di attenuazione dei sintomi della patologia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DepoCyte deve essere somministrato solo sotto la sorveglianza di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici.

Posologia

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Le informazioni attualmente disponibili sono descritte al paragrafo 5.1, ma non è possibile fare raccomandazioni relativamente alla posologia. L'uso di DepoCyte nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato finché non saranno disponibili ulteriori informazioni.

Adulti e anziani

Per il trattamento della meningite linfomatosa, la dose per l'adulto è di 50 mg (un flaconcino) somministrata per via intratecale (iniezione lombare o per via intraventricolare attraverso un serbatoio di Ommaya). Si raccomanda il seguente schema posologico per la terapia di induzione, consolidamento e mantenimento:

Terapia d'induzione: 50 mg, somministrati ogni 14 giorni per 2 dosi (1^a e 3^a settimana).

Terapia di consolidamento: 50 mg, somministrati ogni 14 giorni per 3 dosi (5^a, 7^a e 9^a settimana), seguite da un'ulteriore dose di 50 mg alla 13^a settimana.

Terapia di mantenimento: 50 mg, somministrati ogni 28 giorni per 4 dosi (17^a, 21^a, 25^a e 29^a settimana).

Metodo di somministrazione

DepoCyte deve essere somministrato lentamente con un'iniezione di 1-5 minuti direttamente nel liquido cerebrospinale (CSF) attraverso un serbatoio intraventricolare o un'iniezione direttamente nel sacco lombare. Si consiglia che il paziente, cui viene somministrato il farmaco per iniezione lombare, giaccia supino per un'ora. Tutti i pazienti dovranno essere trattati con 4 mg di desametasone due volte al giorno per via orale o endovenosa per 5 giorni a partire dal giorno dell'iniezione di DepoCyte.

DepoCyte non deve essere somministrato per nessun'altra via.

DepoCyte deve essere usato così come viene fornito; non deve essere diluito (vedere paragrafo 6.2).

I pazienti devono essere tenuti in osservazione per eventuali reazioni tossiche immediate.

In caso di neurotossicità, il dosaggio deve essere ridotto a 25 mg. Nel caso in cui il problema persista, il trattamento con DepoCyte deve essere interrotto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezione meningea attiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti trattati con DepoCyte devono essere contemporaneamente somministrati corticosteroidi (ad es. desametasone) per mitigare i sintomi dell'aracnoidite (vedere paragrafo 4.8), che risulta un effetto indesiderato molto comune.

L'aracnoidite è una sindrome caratterizzata principalmente da nausea, vomito, mal di testa e febbre. Se non trattata, l'aracnoidite chimica può essere letale.

I pazienti devono essere informati degli effetti indesiderati attesi (cefalea, nausea, vomito e febbre) e dei segni e i sintomi precoci di neurotossicità. All'inizio di ogni ciclo di trattamento con DepoCyte deve essere enfatizzata l'importanza della somministrazione contemporanea di desametasone. Occorre avvisare i pazienti affinché si rivolgano al medico in caso di comparsa di segni o sintomi di neurotossicità, oppure qualora il desametasone non sia ben tollerato.

Citarabina, se somministrata per via intratecale, è associata a nausea, vomito e serie complicazioni al livello del sistema nervoso centrale che possono causare danni permanenti, quali cecità, mielopatia e altre complicanze neurologiche.

La somministrazione di DepoCyte in associazione con altri farmaci chemioterapici neurotossici, o con l'irradiazione delle regioni craniali e spinali, può aumentare il rischio di neurotossicità.

La meningite infettiva può essere associata alla somministrazione intratecale. Sono stati riportati anche casi di idrocefalo, probabilmente secondari ad aracnoidite.

Un eventuale blocco o una riduzione del flusso liquorale può comportare un aumento della concentrazione di citarabina libera nel liquor stesso con conseguente aumento del rischio di neurotossicità. Pertanto, con ogni terapia citotossica intratecale bisogna considerare la necessità di valutare il flusso liquorale prima di iniziare il trattamento.

Sebbene non si preveda una significativa diffusione sistemica di citarabina libera dopo la somministrazione intratecale, non si possono escludere effetti sulla funzionalità midollare. La tossicità sistemica dovuta alla somministrazione endovenosa di citarabina consiste principalmente in una depressione midollare con leucopenia, trombocitopenia e anemia; per il qual motivo si raccomanda il monitoraggio della funzionalità emopoietica.

In rari casi sono state segnalate reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione endovenosa di citarabina libera.

Dopo la somministrazione, si dovrà porre attenzione nell'interpretazione dell'esame del liquido cerebrospinale, in quanto le particelle di DepoCyte hanno dimensioni e aspetto simili a quelli dei leucociti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state individuate interazioni certe tra la somministrazione intratecale di DepoCyte e altri medicinali.

La concomitante somministrazione di DepoCyte e altri farmaci antineoplastici somministrati per via intratecale non è stata ancora studiata.

L'aumentato rischio di neurotossicità è stato associato alla concomitante somministrazione intratecale di citarabina e altri agenti citotossici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione in pazienti di sesso maschile e femminile

Nonostante il basso rischio apparente, le donne in età fertile non devono assumere il farmaco finché non sia stata esclusa una gravidanza, e si deve consigliare loro di adottare un metodo contraccettivo affidabile.

In considerazione della potenziale mutagenicità di citarabina, che potrebbe provocare un danno cromosomico agli spermatozoi, i pazienti di sesso maschile sottoposti a trattamento con DepoCyte e le loro partner dovranno utilizzare adeguate misure contraccettive.

Gravidanza

Non sono stati condotti studi di teratogenesi con DepoCyte sull'animale, né esistono studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza.

Citarabina quando viene somministrato per via sistemica durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, può provocare danni fetali. Tuttavia, le preoccupazioni relative all'eventuale comparsa di danni fetali dopo la somministrazione intratecale di DepoCyte sono limitate, perché l'esposizione sistemica a citarabina è trascurabile. Nonostante il basso rischio apparente, le donne in età fertile non devono assumere il farmaco finché non sia stata esclusa una gravidanza, e si deve consigliare loro di adottare un metodo contraccettivo affidabile.

Allattamento

Non è noto se citarabina sia escreta nel latte materno in seguito alla somministrazione intratecale del farmaco. L'esposizione sistemica a citarabina libera in seguito a trattamento intratecale con DepoCyte è stata trascurabile. In considerazione del fatto che il medicinale può essere escreto nel latte materno e delle potenziali reazioni avverse gravi nel lattante, l'uso di DepoCyte è sconsigliato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità per valutare la tossicità riproduttiva di DepoCyte. Tuttavia, dal momento che l'esposizione sistemica a citarabina libera dopo trattamento intratecale con DepoCyte è trascurabile, è probabile che il rischio di compromissione della fertilità sia basso (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati segnalati effetti esplicitamente correlati al trattamento con DepoCyte circa la capacità di guida o dell'uso di macchinari. Tuttavia, in considerazione delle reazioni avverse note, i pazienti devono essere sconsigliati a guidare e usare macchinari durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi di Fase 1-4 gli effetti indesiderati associati a DepoCyte che sono stati riportati più comunemente erano cefalea (23%), aracnoidite (16%), piressia (14%), debolezza (13%), nausea (13%), vomito (12%), stato confusionale (11%), diarrea (11%), trombocitopenia (10%), e stanchezza (6%).

Gli effetti indesiderati relativi agli studi di Fase 1-4 nei pazienti con meningite linfomatosa che avevano ricevuto DepoCyte o citarabina sono elencati secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e secondo la frequenza (Molto comune ($\geq 1/10$); e Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Molto raro ($< 1/10,000$)) nella Tabella 1 sottostante. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Effetti indesiderati che si sono verificati in > 10% dei cicli in entrambi i gruppi di trattamento negli studi di Fase 1-4 nei pazienti con meningite linfomatosa che hanno ricevuto DepoCyte 50 mg (n = 151 cicli) o citarabina (n = 99 cicli)

Patologie del sistema emolinfopoietico	
DepoCyte	Molto comune: Trombocitopenia
Citarabina	Molto comune: Trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso	
DepoCyte	Molto comune: aracnoidite, stato confusionale, cefalea
Citarabina	Molto comune: aracnoidite, cefalea Comune: stato confusionale
Patologie gastrointestinali	
DepoCyte	Molto comune: diarrea, vomito, nausea
Citarabina	Molto comune: diarrea, vomito, nausea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
DepoCyte	Molto comune: debolezza, piressia Comune: stanchezza
Citarabina	Molto comune: debolezza, piressia, stanchezza

*La durata del ciclo di induzione e di mantenimento era rispettivamente di 2 e 4 settimane, durante le quali il paziente ha ricevuto 1 dose di DepoCyte o 4 dosi di citarabina. I pazienti che hanno ricevuto citarabina, ma che non hanno completato tutte le 4 dosi di un ciclo venivano conteggiati come se avessero ricevuto un ciclo completo

Patologie del sistema nervoso

DepoCyte può produrre una grave tossicità neurologica.

La somministrazione intratecale di citarabina può causare mielopatia (3%) e altre manifestazioni di tossicità neurologica che a volte conducono a un danno neurologico permanente. In seguito alla somministrazione intratecale di DepoCyte sono stati riportati gravi episodi di tossicità a livello del sistema nervoso centrale, che comprendevano convulsioni persistenti (7%), estrema sonnolenza (3%), emiplegia (1%), disturbi visivi, inclusa la cecità (1%), sordità (3%) e paralisi del nervo cranico (3%). Inoltre sono stati osservati i sintomi e i segni di una neuropatia periferica, quali dolore (1%), intorpidimento (3%), parestesia (3%), ipoestesia (2%), debolezza (13%), e alterazioni del controllo intestinale (3%) e vescicale (incontinenza) (1%), e in alcuni casi questa combinazione di segni e sintomi neurologici è stata riportata come Sindrome della coda equina (3%).

Gli effetti indesiderati che possono riflettere neurotossicità sono elencati nella Tabella 2 secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e secondo la frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); e Non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Possibili effetti indesiderati che riflettono neurotossicità nelle Fasi II, III, e IV nei pazienti che hanno ricevuto DepoCyte 50 mg (n = 99 cicli) o citarabina (n = 84 cicli)	
Disturbi psichiatrici	
DepoCyte	Comune: sonnolenza
Citarabina	Comune: sonnolenza
Patologie del sistema nervoso	
DepoCyte	Comune: sindrome della coda equina, convulsioni, paralisi dei nervi cranici, ipoestesia, mielopatia, parestesia, emiplegia, intorpidimento
Citarabina	Comune: sindrome della coda equina, convulsioni, paralisi dei nervi cranici, ipoestesia, mielopatia, parestesia, emiplegia, intorpidimento
Patologie dell'occhio	
DepoCyte	Comune: disturbi visivi, cecità
Citarabina	Comune: disturbi visivi, cecità
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
DepoCyte	Comune: sordità
Citarabina	Comune: sordità
Patologie gastrointestinali	
DepoCyte	Comune: alterato controllo intestinale
Citarabina	Comune: alterato controllo intestinale
Patologie renali e urinarie	
DepoCyte	Comune: incontinenza urinaria
Citarabina	Comune: incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
DepoCyte	Molto comune: debolezza Comune: dolore
Citarabina	Molto comune: debolezza Comune: dolore

Tutti i pazienti che ricevono DepoCyte devono essere trattati contemporaneamente con desametasone per alleviare i sintomi di aracnoidite. Gli effetti tossici possono essere correlati a una dose singola o agli effetti cumulativi di più dosi. Dal momento che gli effetti tossici possono manifestarsi in ogni momento durante la terapia (sebbene siano più probabili entro 5 giorni di somministrazione), i pazienti che ricevono il trattamento con DepoCyte devono essere continuamente monitorati per l'eventuale sviluppo di neurotossicità. Se i pazienti sviluppano neurotossicità, si dovranno ridurre le successive dosi di DepoCyte e, se la tossicità persiste, il trattamento dovrà essere interrotto.

L'aracnoidite, un effetto indesiderato molto comunemente associato a DepoCyte, è una sindrome che si manifesta con la comparsa di numerosi effetti indesiderati. L'incidenza di questi effetti indesiderati, che possono riflettere un'irritazione meningeale, è la seguente: cefalea (24%), nausea (18%), vomito (17%), piressia (12%), rigidità cervicale (3%), dolore cervicale (4%), dolore lombare (7%), meningismo (<1%), convulsioni (6%), idrocefalo (2%), e pleiocitosi liquorale associata o meno ad alterazione dello stato di coscienza (1%). La successiva Tabella 3 elenca questi effetti indesiderati per i pazienti trattati con DepoCyte, e per i pazienti trattati con metotrexato e citarabina.

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); e Non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Effetti indesiderati che forse riflettono irritazione meningea nei pazienti in Fase II, III, e IV	
Patologie del Sistema Nervoso	
DepoCyte (n = 929 cicli)	Molto comune: cefalea Comune: convulsioni, idrocefalo acquisito, pleiocitosi liquorale Non comune: meningismo
Metotrexato (n = 258 cicli)	Molto comune: cefalea Comune: convulsioni idrocefalo acquisito, meningismo
Citarabina (n = 99 cicli)	Molto comune: cefalea Comune: convulsioni, meningismo
Patologie gastrointestinali	
DepoCyte (n = 929 cicli)	Molto comune: vomito, nausea
Metotrexato (n = 258 cicli)	Molto comune: vomito, nausea
Citarabina (n = 99 cicli)	Molto comune: vomito, nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
DepoCyte (n = 929 cicli)	Comune: dolore lombare, dolore cervicale, rigidità cervicale
Metotrexato (n = 258 cicli)	Comune: dolore lombare, dolore cervicale Non comune: rigidità cervicale
Citarabina (n = 99 cicli)	Comune: Dolore lombare, dolore cervicale, rigidità cervicale
alterazioni Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
DepoCyte (n = 929 cicli)	Molto comune: ipertensione
Metotrexato (n = 258 cicli)	Comune: ipertensione
Citarabina (n = 99 cicli)	Molto comune: ipertensione

*La durata del ciclo era di 2 settimane, nel corso delle quali il paziente riceveva 1 dose di DepoCyte o 4 dosi di citarabina o metotrexato. Per i pazienti trattati con citarabina e metotrexato che non avevano completato tutte le 4 dosi è stata conteggiata una frazione di un ciclo.

Esami

Dopo la somministrazione di DepoCyte, nei pazienti è stato osservato un aumento transitorio delle proteine e dei leucociti nel liquor e questi reperti sono stati rilevati anche dopo trattamento intratecale con metotrexato o citarabina. Questi effetti indesiderati sono stati riportati principalmente in seguito all'esperienza post-marketing con DepoCyte come segnalazioni spontanee. Poiché non si conoscono le dimensioni della popolazione che ha riportato questi effetti indesiderati, non è possibile stimarne la frequenza in modo affidabile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio a seguito dell'uso di DepoCyte. Un sovradosaggio con DepoCyte può essere associato a severa aracnoidite compresa encefalopatia.

In uno studio iniziale non controllato condotto senza profilassi con desametasone sono state somministrate dosi singole fino a 125 mg. Un paziente è morto per encefalopatia 36 ore dopo aver ricevuto DepoCyte per via intraventricolare alla dose di 125 mg. Questo paziente tuttavia era stato sottoposto alla concomitante radioterapia totale dell'encefalo e aveva precedentemente ricevuto un trattamento intraventricolare con metotrexato.

Non esiste alcun antidoto per DepoCyte somministrato per via intratecale o per citarabina non incapsulata, rilasciata da DepoCyte. In casi di sovradosaggio intratecale di citarabina libera è stata praticata la sostituzione del liquido cerebrospinale con soluzione isotonica di cloruro di sodio; l'utilizzo di tale procedura potrebbe essere preso in considerazione in caso di sovradosaggio di DepoCyte. Il trattamento del sovradosaggio dovrà tendere al mantenimento delle funzioni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antimetaboliti (analoghi delle pirimidine), codice ATC L01BC01

Meccanismo d'azione

DepoCyte è una formulazione a rilascio prolungato di citarabina, da somministrare direttamente nel liquido cerebrospinale.

Citarabina è un agente antineoplastico fase-specifico per il ciclo cellulare, che aggredisce la cellula solo nella fase S della mitosi. Una volta penetrato nella cellula, il farmaco viene convertito in citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP), che rappresenta il metabolita attivo. Il meccanismo d'azione non è stato completamente chiarito, ma sembra che l'ara-CTP agisca primariamente attraverso l'inibizione della sintesi del DNA. L'incorporazione nel DNA e nell'RNA potrebbe contribuire parimenti alla citotossicità della citarabina. In colture cellulari, la citarabina è citotossica per un ampio spettro di cellule di mammifero in proliferazione.

Nel caso degli antimetaboliti fase specifici, un indice importante dell'efficacia è la durata dell'esposizione delle cellule neoplastiche a concentrazioni citotossiche del medicinale stesso.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* su oltre 60 linee cellulari hanno rilevato valori mediani di concentrazione della citarabina dell'ordine di circa 10 μ M (2,4 μ g/ml) che determinano il 50% di inibizione della crescita cellulare (CI₅₀) per due giorni di esposizione e 0,1 μ M (0,024 μ g/ml) per sei giorni di esposizione. Tali studi dimostrano altresì la suscettibilità alla citarabina di molte linee cellulari di tumori solidi, specie dopo periodi più lunghi di esposizione al farmaco.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico aperto con braccio di controllo attivo, multicentrico, 35 pazienti affetti da meningite linfomatosa (con cellule maligne presenti nella citologia liquorale) sono stati randomizzati a terapia intratecale con DepoCyte (n=18) o a citarabina non incapsulata (n=17). Durante il mese della fase di induzione della terapia, DepoCyte è stato somministrato per via intratecale alla dose di 50 mg ogni 2 settimane e la citarabina non incapsulata alla dose di 50 mg due volte alla settimana. Dopo 4 settimane, il protocollo terapeutico è stato interrotto nei pazienti che non rispondevano al trattamento.

I pazienti, in cui si è osservata una risposta (definita come liquor privo di cellule maligne in assenza di

progressione dei sintomi neurologici) sono stati successivamente sottoposti alla terapia di consolidamento e mantenimento per un periodo massimo di 29 settimane.

Si è osservata una risposta in 13/18 (72%, intervallo di confidenza al 95%: 47, 90) per i pazienti trattati con DepoCyte contro 3/17 (18% di pazienti, intervallo di confidenza al 95%: 4, 43) dei soggetti del braccio di studio con citarabina non incapsulata. È stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra trattamento e risposta (test di Fisher esatto: valore $p = 0,002$). Dopo la fase di induzione, la maggioranza dei pazienti DepoCyte hanno ricevuto ulteriore terapia. I pazienti DepoCyte hanno ricevuto in media 5 cicli (dosi) per paziente (da 1 a 10 dosi) con un tempo medio di trattamento di 90 giorni (da 1 a 207 giorni).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative negli end-point secondari, quali la durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione, segni e sintomi neurologici, Karnofsky performance status, qualità della vita e sopravvivenza totale. La sopravvivenza media libera (definita come tempo alla progressione neurologica o al decesso) per tutti i pazienti trattati è stata rispettivamente di 77 giorni vs. 48 giorni per il DepoCyte vs. la citarabina non incapsulata. La percentuale di pazienti viventi a 12 mesi era 24% per DepoCyte contro il 19% per la citarabina non incapsulata.

Popolazione pediatrica

In uno studio aperto, non comparativo e a dosi progressivamente crescenti, su 18 pazienti pediatrici (tra i 4 e i 19 anni di età) con meningite leucemica o neoplastica dovute ad un tumore primario del cervello, si è visto che 35 mg somministrati intratecalmente costituiscono la dose massima tollerata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'analisi dei dati disponibili di farmacocinetica mostra che, dopo la somministrazione intratecale di DepoCyte (sia per iniezione diretta nel sacco lombare, sia attraverso un serbatoio intraventricolare), si rilevano picchi di citarabina libera entro 5 ore, sia negli spazi ventricolari, sia nel sacco lombare. Tali picchi sono seguiti da un profilo di eliminazione bifasico, comprendente una caduta iniziale rapida e una successiva diminuzione lenta, con emivita terminale compresa tra 100 e 263 ore in un ambito di dosi da 12,5 a 75 mg. Per contro, la somministrazione intratecale di 30 mg di citarabina libera presenta un profilo bifasico di concentrazioni liquorali con emivita terminale di circa 3,4 ore.

I parametri farmacocinetici della somministrazione di questo prodotto medicinale, mediante iniezione ventricolare o lombare di DepoCyte (75 mg) in pazienti con meningite neoplastica, suggeriscono che la presenza della sostanza attiva negli spazi ventricolari o lombari sia simile con le due vie di somministrazione. Inoltre, in confronto alla citarabina libera, la formulazione aumenta l'emivita biologica di un fattore da 27 e 71 a seconda della via di somministrazione e del compartimento valutato. Le concentrazioni di citarabina incapsulata e la conta delle particelle lipidiche, in cui la citarabina è incapsulata, mostrano distribuzioni simili. I valori di AUC per citarabina libera e incapsulata dopo iniezione ventricolare di DepoCyte aumentano in modo lineare con l'aumentare della dose, a indicare che la cessione di citarabina da DepoCyte e il comportamento farmacocinetico di citarabina sono lineari nel liquor umano.

Distribuzione

La velocità di diffusione di citarabina dal liquor al plasma avviene lentamente; nel plasma, poi, la conversione nel metabolita inattivo uracilarinoside (ara-U) è rapida. L'esposizione sistemica a citarabina è apparsa trascurabile dopo somministrazione intratecale di 50 e 75 mg di DepoCyte.

Biotrasformazione

La principale via di eliminazione di citarabina è la sua trasformazione metabolica nel composto inattivo ara-U (1-β-D-arabinofuranosiluracile o uracilarabinoside), seguita dalla escrezione urinaria del metabolita stesso. A differenza di citarabina somministrata per via sistemica, che viene prontamente metabolizzata ad ara-U, la conversione ad ara-U nel liquor dopo somministrazione intratecale è trascurabile grazie all'attività significativamente minore della citidina-deaminasi nel tessuto cerebrale e nel liquor. La velocità di clearance di citarabina nel liquor è simile al flusso del liquor stesso, cioè 0,24 ml/min.

Eliminazione

La distribuzione e la clearance di citarabina e del principale componente fosfolipidico della particella lipidica (DOPC) dopo somministrazione intratecale di DepoCyte è stata valutata nei roditori. Citarabina e DOPC marcati radioattivamente si distribuivano prontamente lungo tutto il nevrasse. Oltre il 90% della citarabina era escreto entro il quarto giorno dalla somministrazione e un ulteriore 2,7% entro 21 giorni. I risultati suggeriscono che i componenti lipidici subiscono una idrolisi e vengono in larga misura incorporati nei tessuti dopo la loro disintegrazione negli spazi intratecali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una revisione dei dati tossicologici disponibili per i costituenti lipidici (DOPC e DPPG) o fosfolipidici affini dimostra che tali lipidi sono ben tollerati in varie specie animali anche quando somministrati per periodi prolungati a dosi dell'ordine di g/kg.

I risultati degli studi di tossicità acuta e subacuta eseguiti nelle scimmie dimostrano che DepoCyte per via intratecale è ben tollerato fino alla dose di 10 mg, rapportabile alla dose nell'uomo di 100 mg. Negli animali, cui DepoCyte è stato somministrato per via intratecale, sono state osservate infiammazione da lieve a moderata delle meningi a livello spinale e cerebrale e/o attivazione degli astrociti; alterazioni, queste, ritenute prevedibili per la nota tossicità di altri agenti intratecali quali la citarabina. Alterazioni affini (di norma descritte da minime a lievi), sono state altresì osservate in alcuni animali, che avevano ricevuto solo DepoFoam, vescicole di DepoCyte prive di citarabina, sebbene non lo siano state negli animali di controllo, che avevano ricevuto una soluzione di cloruro di sodio. Studi sul topo, sul ratto e sul cane hanno dimostrato che citarabina libera è molto tossica per il sistema emopoietico.

Con DepoCyte non sono stati condotti studi sulle proprietà mutagene e cancerogene e sugli effetti sulla funzione riproduttiva. Il principio attivo, citarabina, si è dimostrato mutageno in test *in vitro* e clastogenico *in vitro* (aberrazioni cromosomiche e scambio dei cromatidi fratelli in leucociti umani) e *in vivo* (aberrazioni cromosomiche e analisi dello scambio dei cromatidi fratelli nel midollo osseo di roditori, test del micronucleo nel topo). Citarabina ha causato la trasformazione di cellule embrionali di criceto e cellule H43 di ratto *in vitro*. Citarabina si è dimostrata clastogena nei confronti di cellule in meiosi; in topi che avevano ricevuto citarabina per via intraperitoneale, si è verificato un incremento dose-dipendente nelle anomalie della testa degli spermatozoi e nelle aberrazioni cromosomiche. Nella letteratura non sono disponibili studi di valutazione degli effetti della citarabina sulla fertilità. Poiché l'esposizione sistemica alla citarabina libera dopo somministrazione intratecale di DepoCyte è stata trascurabile, è probabile che il rischio di una compromissione della fertilità sia piuttosto basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Colesterolo
Trioleina
Dioleilfosfatidilcolina (DOPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state condotte valutazioni delle interazioni farmacocinetiche tra DepoCyte e altri farmaci. DepoCyte non deve essere diluito o miscelato con alcun altro farmaco, in quanto ogni modificazione della concentrazione o del pH può compromettere la stabilità delle microparticelle.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo l'apertura del flaconcino: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, la responsabilità per i tempi di conservazione durante l'uso e per le condizioni prima dell'uso dipendono dall'utilizzatore e normalmente non dovranno superare le 4 ore a 18 - 22°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I, chiuso con un tappo di gomma butile rivestita di fluororesina e sigillato con una ghiera di alluminio a strappo, contenente 50 mg di citarabina in 5 ml di sospensione.

DepoCyte viene fornito in scatole singole contenenti un flaconcino monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di DepoCyte

Data la tossicità del farmaco, particolare cautela è richiesta nel maneggiare DepoCyte. Vedere "Precauzioni per la manipolazione e lo smaltimento di DepoCyte".

Prima di prelevare il prodotto dal flaconcino bisogna far scaldare il flaconcino a temperatura ambiente (18°C-22°C) per almeno 30 minuti, quindi agitarlo delicatamente capovolgendo il flaconcino per risospendere le particelle subito prima dell'uso. Si deve evitare l'agitazione vigorosa. Non è richiesta ulteriore ricostituzione o diluizione.

Somministrazione di DepoCyte

DepoCyte deve essere somministrato solo per via intratecale.

DepoCyte deve essere prelevato dal flaconcino subito prima della somministrazione. Dal momento che il prodotto è fornito in flaconcino per singola dose e non contiene conservanti, esso deve essere somministrato entro 4 ore dal prelievo dal flaconcino. Il medicinale inutilizzato non deve essere usato successivamente. DepoCyte non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali (vedere paragrafo

6.2). La sospensione non deve essere diluita.

Durante la somministrazione di DepoCyte non devono essere utilizzati filtri in linea. DepoCyte deve essere somministrato direttamente nel liquor, attraverso un serbatoio intraventricolare o per iniezione diretta nel sacco lombare. La dose totale di DepoCyte deve essere iniettata lentamente in un tempo variabile da 1 a 5 minuti. Si consiglia che il paziente, cui viene somministrato il medicinale per iniezione lombare, giaccia supino per un'ora. I pazienti devono essere tenuti in osservazione per eventuali reazioni tossiche immediate.

Tutti i pazienti dovranno essere trattati con desametasone 4 mg due volte al giorno per via orale o endovenosa per 5 giorni a partire dal giorno dell'iniezione di DepoCyte.

Precauzioni per la manipolazione e lo smaltimento di DepoCyte

Per la natura tossica del prodotto si raccomandano le seguenti misure protettive:

- il personale deve essere addestrato alla buona tecnica di manipolazione dei farmaci antineoplastici;
- il personale di sesso maschile e femminile che cerca attivamente il concepimento e il personale di sesso femminile in stato di gravidanza devono essere esclusi dalla manipolazione del prodotto;
- il personale addetto alla manipolazione del farmaco deve usare indumenti protettivi: occhiali di protezione, camici e guanti e maschere monouso;
- stabilire una zona riservata per la manipolazione del prodotto, preferibilmente dotata di un sistema a flusso laminare. Coprire la superficie di lavoro con carta assorbente monouso col fondo plastificato;
- collocare tutti gli articoli usati per la somministrazione del prodotto e successive pulizie, in sacchi a perdere per rifiuti ad alto rischio, da distruggere per incenerimento ad alta temperatura
- in caso di contatti accidentali del farmaco con la cute, detergere immediatamente l'area interessata con acqua e sapone;
- in caso di contatti accidentali con le mucose, detergere immediatamente l'area interessata con abbondante acqua; richiedere assistenza medica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/187/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 luglio 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 11 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co Armagh
BT63 5QD
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.