

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DepoCyte 50 mg zawiesina do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg cytarabiny.
Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg cytarabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Zawiesina w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dokanałowe leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. U większości pacjentów takie leczenie będzie częścią łagodzenia objawów choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

DepoCyte powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego DepoCyte u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania produktu DepoCyte u dzieci i młodzieży.

Dorośli w tym pacjenci w podeszłym wieku

W celu leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka u dorosłych należy podawać dokanałowo dawkę 50 mg (jedna fiolka) (punkcja lędźwiowa lub dokomorowo przez zbiornik Ommaya). Zaleca się następujący sposób leczenia indukującego, konsolidującego i podtrzymującego:

Leczenie indukujące: 2 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 1. i 3.).

Leczenie konsolidujące: 3 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 5., 7. i 9.) po czym dawka dodatkowa 50 mg w 13. tygodniu.

Leczenie podtrzymujące: 4 dawki po 50 mg podawane co 28 dni (tydzień 17., 21., 25. i 29.).

Sposób podawania

DepoCyte należy podawać w powolnym wlewie przez okres 1–5 minut bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez zbiornik śródkomorowy lub bezpośrednio wstrzyknięcie przez nakłucie lędźwiowe. Po podaniu w punkcji lędźwiowej pacjent powinien być pouczony o konieczności przebywania w pozycji leżącej przez godzinę po podaniu produktu leczniczego. W dniu podania DepoCyte wszyscy pacjenci powinni rozpocząć otrzymywanie przez pięć dni doustnie lub dożylnie 4 mg deksametazonu dwa razy na dobę.

Nie należy podawać w inny sposób produktu DepoCyte.

Produkt leczniczy DepoCyte powinno się stosować w takiej postaci, w jakiej został dostarczony przez wytwórcę, produktu nie wolno rozcieńczać (patrz punkt 6.2).

Lekarz powinien obserwować pacjentów w celu wykrycia bezpośrednich działań toksycznych produktu.

W przypadku wystąpienia neurotoksyczności dawkę należy zmniejszyć do 25 mg. Jeżeli objawy będą się utrzymywać, należy przerwać leczenie produktem DepoCyte.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnym zakażeniem opon mózgowo-rdzeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci przyjmujący DepoCyte powinni równocześnie przyjmować kortykosteroidy (np. deksametazon) w celu złagodzenia objawów zapalenia pajączynówki (patrz punkt 4.8), które jest bardzo częstą reakcją niepożądaną.

Zapalenia pajączynówki objawia się głównie poprzez nudności, wymioty, bóle głowy i gorączkę. Nielezione zapalenie pajączynówki może prowadzić do zgonu.

W celu rozpoznania wczesnych oznak neurotoksyczności pacjentów należy poinformować o możliwych reakcjach niepożądanych w postaci bólów głowy, nudności, wymiotów i gorączki. Należy podkreślić znaczenie równoczesnego podawania deksametazonu podczas rozpoczęcia każdego cyklu leczenia produktem DepoCyte. Pacjentów należy pouczyć, że powinni informować lekarza, jeśli pojawią się oznaki neurotoksyczności lub, jeśli początkowa dawka deksametazonu nie będzie dobrze tolerowana.

Podawanie dokanałowe cytarabiny wiąże się z występowaniem nudności, wymiotów oraz ciężkiej toksyczności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która może prowadzić do trwałej niewydolności, obejmującej ślepotę, zaburzenia czynności szpiku oraz inne objawy neurotoksyczności.

Podawanie DepoCyte w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działającymi neurotoksycznie lub napromienianiem czaszki i rdzenia zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

Dokanałowe podawanie leków może wiązać się z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w wyniku zakażenia. Donoszono również o przypadkach wodogłowia, prawdopodobnie będących skutkiem zapalenia pajączynówki.

Zatrzymanie lub zmniejszenie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnej cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, co zwiększa ryzyko

neurotoksyczności. Dlatego też, podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoxycznych podawanych dokanałowo, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potrzebę oceny przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego.

Nie należy spodziewać się działania układowego cytarabiny podanej dokanałowo, jednak nie można wykluczyć działania cytarabiny na funkcję szpiku. Toksyczność układowa, dożylnie podanej cytarabiny, objawia się głównie zahamowaniem czynności szpiku z leukopenią, trombocytopenią oraz niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie układu krwiotwórczego.

Rzadko obserwowano reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu cytarabiny.

Ponieważ cząsteczki DepoCyte mają podobny rozmiar i wygląd do białych krwinek, należy zachować ostrożność podczas interpretowania wyników analizy płynu mózgowo-rdzeniowego po podaniu produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ustalono jednoznacznie interakcji między produktem DepoCyte podawanym dokanałowo a innymi produktami leczniczymi.

Równoczesne podawanie DepoCyte z innymi lekami przeciwnowotworowymi podawanymi dokanałowo nie było badane.

Równoczesne dokanałowe podawanie cytarabiny z innymi lekami cytotoxycznymi zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Chociaż ryzyko wydaje się małe, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być leczone, dopóki nie zostanie wykluczone prawdopodobieństwo ciąży i nie zostanie wdrożona skuteczna antykoncepcja.

W związku z tym, że cytarabina jest produktem leczniczym o właściwościach mutagennych i może uszkadzać chromosomy w komórkach rozrodczych człowieka, kobiety i mężczyźni przyjmujący DepoCyte powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań wpływu na rozwój płodu z zastosowaniem DepoCyte u zwierząt. Nie prowadzono również odpowiednich kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży.

Cytarabina, składnik czynny produktu DepoCyte, może uszkodzić płód podczas podawania ogólnoustrojowego w okresie ciąży, głównie w pierwszym trymestrze. Ponieważ jednak ekspozycja układowa na cytarabinę jest znikoma, obawy o uszkodzenie płodu po dokanałowym podaniu DepoCyte są mało uzasadnione. Chociaż ryzyko wydaje się małe, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być leczone, dopóki nie zostanie wykluczone prawdopodobieństwo ciąży i nie zostanie wdrożona skuteczna antykoncepcja.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cytarabina przenika do mleka matki po podaniu dokanałowym. Ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym produktu DepoCyte była znikoma. Ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że cytarabina przenika do mleka matki oraz ze względu na fakt, że może ona wywoływać poważne objawy niepożądane u dzieci karmionych piersią, nie należy stosować produktu DepoCyte w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono badań nad toksycznym wpływem produktu DepoCyte na reprodukcję. Ponieważ ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym DepoCyte jest znikoma, ryzyko zaburzenia płodności jest prawdopodobnie niskie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma bezpośrednich danych wskazujących na związek między stosowaniem produktu DepoCyte, a możliwością prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń. Jednakże, ze względu na potencjalne objawy niepożądane w trakcie leczenia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów oraz obsługiwać urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach fazy 1-4 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu DepoCyte były: ból głowy (23%), zapalenie pajęczynówki (16%), gorączka (14%), osłabienie (13%), nudności (13%), wymioty (12%), splątanie (11%), biegunka (11%), małopłytkowość (10%) i zmęczenie (6%).

W poniższej Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane dotyczące pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka, uczestniczących w badaniach fazy 1-4, otrzymujących albo DepoCyte, albo cytarabinę, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania (bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące w > 10% cykli w którejkolwiek grupie leczenia w badaniach fazy 1-4 u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka, otrzymujących DepoCyte 50 mg (n = 151 cykli) lub cytarabinę (n = 99 cykli)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
DepoCyte	<i>Bardzo często:</i> małopłytkowość
Cytarabina	<i>Bardzo często:</i> małopłytkowość
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte	<i>Bardzo często:</i> zapalenie pajęczynówki, splątanie, ból głowy
Cytarabina	<i>Bardzo często:</i> zapalenie pajęczynówki, ból głowy <i>Często:</i> splątanie
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte	<i>Bardzo często:</i> biegunka, wymioty, nudności
Cytarabina	<i>Bardzo często:</i> biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte	<i>Bardzo często:</i> osłabienie, gorączka <i>Często:</i> zmęczenie
Cytarabina	<i>Bardzo często:</i> osłabienie, gorączka, zmęczenie

*Cykle indukcyjny i podtrzymujący trwały odpowiednio 2 i 4 tygodnie, a w ich trakcie pacjentowi podawano albo 1 dawkę DepoCyte, albo 4 dawki cytarabiny. Pacjenci przyjmujący cytarabinę, którzy nie otrzymali wszystkich 4 dawek w cyklu, liczeni są jako pełny cykl.

Zaburzenia układu nerwowego

DepoCyte może powodować ciężką toksyczność ze strony układu nerwowego.

Dokanałowe podawanie cytarabiny może powodować mielopatię (3%) i mieć inne działania neurotoksyczne, niekiedy prowadzące do utrwalonego deficytu neurologicznego. Po dokanałowym podaniu DepoCyte donoszono o przypadkach ciężkiej toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym utrzymujących się drgawek (7%), skrajnej senności (3%), porażenia połowiczego (1%), zaburzeń widzenia włącznie ze ślepotą (1%), głuchoty (3%) i porażenia nerwów czaszkowych (3%). Obserwowano także objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii obwodowego układu nerwowego, takie jak ból (1%), drętwienie (3%), parestezja (3%), niedoczulica (2%), osłabienie (13%), trudności z utrzymaniem kału (3%) i moczu (nieutrzymanie) (1%). W niektórych przypadkach występujące łącznie przedmiotowe i podmiotowe objawy neurologiczne zgłaszano jako zespół ogona końskiego (3%).

Działania niepożądane mogące być następstwem neurotoksyczności wymieniono w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane mogące być następstwem neurotoksyczności, występujące w badaniach fazy II, III i IV u pacjentów otrzymujących DepoCyte 50 mg (n = 99 cykli) lub cytarabinę (n = 84 cykle)	
Zaburzenia psychiczne	
DepoCyte	<i>Często</i> : senność
Cytarabina	<i>Często</i> : senność
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte	<i>Często</i> : zespół ogona końskiego, drgawki, porażenie nerwów czaszkowych, niedoczulica, mielopatia, parestezje, porażenie połowicze, drętwienie
Cytarabina	<i>Często</i> : zespół ogona końskiego, drgawki, porażenie nerwów czaszkowych, niedoczulica, mielopatia, parestezje, porażenie połowicze, drętwienie
Zaburzenia oka	
DepoCyte	<i>Często</i> : zaburzenia widzenia, ślepota
Cytarabina	<i>Często</i> : zaburzenia widzenia, ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	
DepoCyte	<i>Często</i> : głuchota
Cytarabina	<i>Często</i> : głuchota
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte	<i>Często</i> : zaburzenia czynności jelit
Cytarabina	<i>Często</i> : zaburzenia czynności jelit
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
DepoCyte	<i>Często</i> : nietrzymanie moczu
Cytarabina	<i>Często</i> : nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte	<i>Bardzo często</i> : osłabienie <i>Często</i> : ból
Cytarabina	<i>Bardzo często</i> : osłabienie <i>Często</i> : ból

Wszyscy pacjenci przyjmujący DepoCyte powinni równocześnie przyjmować deksametazon w celu złagodzenia objawów zapalenia pajęczynówki. Działania toksyczne mogą być związane z dawką pojedynczą lub z dawkami skumulowanymi. Ponieważ działania toksyczne mogą wystąpić w dowolnej chwili podczas leczenia (choć są najbardziej prawdopodobne w ciągu 5 dni od podania

produktu leczniczego), pacjentów leczonych produktem DepoCyte należy stale monitorować w celu wykrycia neurotoksyczności. W razie wystąpienia neurotoksyczności należy zmniejszyć kolejne dawki produktu DepoCyte, a jeśli objawy toksyczności utrzymują się, należy odstawić leczenie.

Zapalenie pajęczynówki, bardzo częste działanie niepożądane związane ze stosowaniem produktu DepoCyte, jest zespołem przejawiającym się kilkoma działaniami niepożądanymi. Te działania niepożądane, będące prawdopodobnie następstwem podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, występują z następującą częstością: ból głowy (24%), nudności (18%), wymioty (17%), gorączka (12%), sztywność karku (3%), ból szyi (4%), ból pleców (7%), odczyn oponowy (<1%), drgawki (6%), wodogłowie (2%) oraz pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym z towarzyszącymi zmianami stanu świadomości lub bez tych zmian (1%). Reakcje te, występujące u pacjentów przyjmujących DepoCyte, jak i u pacjentów przyjmujących metotreksat i cytarabinę, przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane mogące być następstwem podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów w badaniach fazy II, III i IV	
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte (n = 929 cykli)	<i>Bardzo często:</i> ból głowy <i>Często:</i> drgawki, nabyte wodogłowie, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego <i>Niezbyt często:</i> odczyn oponowy
Metotreksat (n = 258 cykli)	<i>Bardzo często:</i> ból głowy <i>Często:</i> drgawki, nabyte wodogłowie, odczyn oponowy
Cytarabina (n = 99 cykli)	<i>Bardzo często:</i> ból głowy <i>Często:</i> drgawki, odczyn oponowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte (n = 929 cykli)	<i>Bardzo często:</i> wymioty, nudności
Metotreksat (n = 258 cykli)	<i>Bardzo często:</i> wymioty, nudności
Cytarabina (n = 99 cykli)	<i>Bardzo często:</i> wymioty, nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
DepoCyte (n = 929 cykli)	<i>Często:</i> ból pleców, ból szyi, sztywność karku
Metotreksat (n = 258 cykli)	<i>Często:</i> ból pleców, ból szyi <i>Niezbyt często:</i> sztywność karku
Cytarabina (n = 99 cykli)	<i>Często:</i> ból pleców, ból szyi, sztywność karku
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte (n = 929 cykli)	<i>Bardzo często:</i> gorączka
Metotreksat (n = 258 cykli)	<i>Często:</i> gorączka
Cytarabina (n = 99 cykli)	<i>Bardzo często:</i> gorączka

*Cykl trwał 2 tygodnie, a w jego trakcie pacjentowi podawano albo 1 dawkę DepoCyte, albo 4 dawki cytarabiny lub metotreksatu. Pacjenci przyjmujący cytarabinę i metotreksat, którzy nie otrzymali wszystkich 4 dawek, liczeni są jako ułamek cyklu.

Badania diagnostyczne

Po podaniu produktu DepoCyte, podobnie jak po dokanałowym leczeniu metotreksatem lub cytarabiną, u pacjentów obserwowano przemijające podwyższenie stężenia białek i liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Działania te zgłaszano głównie jako spontaniczne doniesienia po wprowadzeniu produktu DepoCyte do obrotu. Ponieważ zgłoszone działania dotyczą

populacji o nieustalanej wielkości, nie jest możliwa wiarygodna ocena ich częstości występowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie donoszono o przypadkach przedawkowania DepoCyte. Przedawkowanie produktu DepoCyte może wiązać się z ciężkim zapaleniem pajęczynówki włącznie z encefalopatią.

We wcześniejszym niekontrolowanym badaniu klinicznym bez zastosowania profilaktyki deksametazonem podawano pojedyncze dawki do 125 mg. Po dawce 125 mg DepoCyte z powodu encefalopatii zmarł jeden pacjent po 36 godzinach od dokomorowego podania produktu leczniczego. Ten pacjent był również jednocześnie napromieniany na obszar całego mózgu oraz podawano mu dokomorowo metotreksat.

Nie ma antidotum na produkt DepoCyte podawany dokanałowo lub na cytarabinę uwolnioną z kapsułek DepoCyte. W przypadku przedawkowania dokanałowo podanej wolnej cytarabiny dokonano wymiany płynu mózgowo-rdzeniowego z izotonicznym roztworem chlorku sodu. Taka procedura może być wzięta pod uwagę w razie przedawkowania produktu DepoCyte. W razie przedawkowania należy skoncentrować się na podtrzymaniu czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antymetabolity, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC01

Mechanizm działania

DepoCyte jest produktem leczniczym o długotrwałym uwalnianiu cytarabiny, przeznaczonym do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Cytarabina jest specyficznym lekiem przeciwnowotworowym działającym na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. W komórce cytarabina jest metabolizowana do postaci czynnego metabolitu trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale wydaje się, że ara-CTP działa głównie blokując na syntezę DNA. Wbudowanie w DNA i RNA może również przyczynić się do toksyczności cytarabiny. Cytarabina jest cytotoksyczna wobec wielu różnorodnych hodowli proliferujących komórek ssaków.

W przypadku leków z grupy antymetabolitów działających specyficznie na cykl komórkowy bardzo ważnym czynnikiem skuteczności jest długość ekspozycji komórek nowotworowych na stężenia cytotoksyczne.

Działanie farmakodynamiczne

Z badań *in vitro* przeprowadzonych na ponad 60 liniach komórek wynika, że średnie stężenie cytarabiny blokujące 50% wzrostu (IC₅₀) wynosiło około 10 μM (2,4 μg/ml) przez dwa dni ekspozycji i 0,1 μM (0,024 μg/ml) przez 6 dni ekspozycji. Badania wykazały również wrażliwość wielu zwartych linii komórkowych nowotworów guzów litych, zwłaszcza po dłuższych okresach ekspozycji na cytarabinę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wielośrodkowym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w protokole próby otwartej na 35 osobach z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka (komórki nowotworowe w płynie mózgowo-rdzeniowym) losowo przydzielono pacjentów do grup leczonych dokanałowo produktem DepoCyte (n=18) lub cytarabiną bez kapsułek (n=17). Podczas 1 miesięcznej fazy indukcji produkt DepoCyte podawano dokanałowo w dawkach 50 mg co 2 tygodnie oraz cytarabinę bez kapsułek w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 4 tygodniach zostali wycofani z protokołu leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (określaną jako brak komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i brak postępu objawów neurologicznych) kontynuowali fazy konsolidacji i podtrzymującą przez kolejne 29 tygodni.

Odpowiedź zaobserwowano u 13/18 (72%, 95% przedział ufności: 47, 90) pacjentów przyjmujących DepoCyte wobec 3/17 (18% pacjentów, 95% przedział ufności: 4, 43) w skrzydle badania z cytarabiną bez kapsułek. Zaobserwowano znamiennej statystycznie związek między leczeniem, a odpowiedzią (test dokładności Fisher'a wartość $p = 0,002$). Większość pacjentów przyjmujących DepoCyte kontynuowało leczenie w kolejnych fazach badania. Pacjenci przyjmujący DepoCyte przyjęli średnio 5 cykli (dawek) na pacjenta (zakres 1 do 10 dawek), a średni czas leczenia wyniósł 90 dni (zakres 1 do 207 dni).

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic, jeżeli chodzi o drugorzędowe cele badania np., czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji choroby, objawy neurologiczne, test Karnofsky'ego, jakość życia oraz całkowity współczynnik przeżycia. Średni współczynnik przeżycia bez progresji (definiowany jako czas do progresji neurologicznej lub zgonu) dla wszystkich leczonych pacjentów wyniósł odpowiednio 77 wobec 48 dni dla DepoCyte wobec cytarabiny bez kapsułek. Proporcja pacjentów żyjących po 12 miesiącach wynosiła 24% dla DepoCyte wobec 19% dla cytarabiny bez kapsułek.

Dzieci i młodzież

W otwartym, nieporównawczym badaniu nad stosowaniem rosnących dawek u 18 dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 19 lat) z zajęciem opon mózgowych w przebiegu białaczki lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowych spowodowanym przez pierwotny guz mózgu, ustalono, że maksymalna dawka tolerowana wynosi 35 mg dla podania dokanałowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza dostępnych danych farmakokinetycznych wykazała, że po podaniu dokanałowym produktu DepoCyte zarówno poprzez nakłucie lędźwiowe jak i zbiornik śródkomorowy, maksymalne stężenie cytarabiny obserwowano w ciągu 5 godzin zarówno w komorach mózgu jak i przestrzeni śródoponowej. Po szczytach obserwowano dwufazowy profil eliminacji składający się z początkowego ostrego zmniejszenia stężenia, po którym następowała faza wolniejsza zakończona fazą końcową półtrwania wynosząca od 100 do 263 godzin w przypadku dawek od 12,5 mg do 75 mg. Inaczej w przypadku podania dokanałowego 30 mg wolnej cytarabiny, wówczas dwufazowy profil stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym z końcową fazą okresu półtrwania wyniósł około 3,5 godzin.

Z parametrów farmakokinetycznych DepoCyte (75 mg) w grupie pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, którym produkt leczniczy podawano zarówno dokomorowo, jak i poprzez nakłucie lędźwiowe wynika, że ekspozycja na substancję czynną w komorach mózgu jak i przestrzeni śródoponowej jest podobna niezależnie od drogi podania. Ponadto w porównaniu z wolną cytarabiną produkt zwiększa okres biologicznego półtrwania o czynnik 27 do 71 w zależności od drogi podania oraz badanego przedziału. Stężenie cytarabiny w kapsułkach oraz miano cząsteczek tłuszczowych, podczas podawania cytarabiny w kapsułkach charakteryzowała podobna dystrybucja.

Pole powierzchni pod krzywą (AUC) wolnej cytarabiny oraz zamkniętej w kapsułkach po dokomorowym podaniu DepoCyte wydawało się zwiększać liniowo wraz ze zwiększeniem dawki, wskazując na to, że uwalnianie cytarabiny z DepoCyte oraz farmakokinetyka cytarabiny są liniowe w ludzkim płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dystrybucja

Współczynnik transportu cytarabiny z płynu mózgowo-rdzeniowego do osocza jest mały, zaś przekształcanie w osoczu w arabinozyd urydyny (ara-U), nieczynny metabolit jest duży. Po podaniu dokanałowym 50 mg i 75 mg DepoCyte ekspozycja układowa na cytarabinę określana jest jako znikoma.

Biotransformacja

Główną drogą eliminacji cytarabiny jest metabolizm do nieczynnego związku ara-U, (1-β-D-arabino-furanozylo-uracyl lub arabinozyd urydyny), po którym następuje wydalanie ara-U w moczu. W przeciwieństwie do cytarabiny podawanej układowo, która jest szybko metabolizowana do ara-U, przemiana w ara-U w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znikoma po podaniu dokanałowym ze względu na znacznie mniejszą aktywność dezaminazy cytydyny w tkankach OUN i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Klirens cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest podobny do całkowitej prędkości przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego i wynosi około 0,24 ml/min.

Eliminacja

Dystrybucja i klirens cytarabiny oraz głównego składnika fosfolipidowego cząsteczki lipidowej (DOPC) po podaniu dokanałowym DepoCyte oceniano u gryzoni. Znaczniki promieniowania dla cytarabiny i DOPC podlegały szybkiej dystrybucji poprzez osł mózgowo-rdzeniową. Więcej niż 90% cytarabiny było wydalane do 4. dnia od podania, zaś dodatkowo 2,7% po 21 dniach. Wyniki sugerują, że komponenty lipidowe podlegają hydrolizie i w większości włączane są do tkanek po rozpadzie w przestrzeni międzyoponowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przegląd danych toksykologicznych dla składowych lipidowych (DOPC i DPPG) lub podobnych fosfolipidów jak te w DepoCyte wskazuje, że takie tłuszcze są dobrze tolerowane u różnych gatunków zwierząt nawet, jeśli są podawane przez dłuższy czas w dawkach zakresu g/kg masy ciała.

Z badań toksyczności ostrej i podostrej wykonanych u małp wynika, że podany dokanałowo produkt DepoCyte był dobrze tolerowany w dawkach do 10 mg (porównywalne dla dawek 100 mg u ludzi). U zwierząt otrzymujących dokanałowo DepoCyte obserwowano łagodne lub umiarkowane zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz aktywację astrocytów. Takie zmiany uznano za spójne z działaniami toksycznymi innych leków podawanych dokanałowo np., cytarabina bez kapsułek. Podobne zmiany (ogólnie określane jako minimalne lub łagodne) obserwowano u niektórych zwierząt otrzymujących sam DepoFoam (pęcherzyki DepoCyte bez cytarabiny) lecz nie u zwierząt w grupie kontrolnej otrzymujących roztwór chlorku sodu. Badania u myszy, szczurów oraz psów wykazały, że wolna cytarabina działa bardzo toksycznie na układ krwiotwórczy.

Nie prowadzono badań rakotwórczości, mutagenności oraz wpływu na rozrodczość z zastosowaniem DepoCyte. Czynny składnik, cytarabina była mutagenna w badaniach *in vitro* oraz klastogenna w badaniach *in vitro* (zaburzenia chromosomów oraz wymiana siostrzanych chromatyd w leukocytach ludzkich) oraz w badaniach *in vivo* (aberracje chromosomowe oraz wymiana siostrzanych chromatyd w szpiku gryzoni oraz w teście mikrojądrowym u myszy). W badaniach *in vitro* cytarabina powodowała transformację zarodków chomika oraz komórek szczurzych H43. Cytarabina była klastogenna w komórkach mejotycznych; zmiany zależne od wielkości dawki obserwowano w główce plemnika oraz zaburzenia chromosomalne u myszy otrzymujących cytarabinę dootrzewnowo (i.p.). Brak badań określających wpływ cytarabiny na płodność. Ponieważ ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym był znikoma, ryzyko zaburzenia płodności jest małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cholesterol
Trioleina
Diolcilołfosfatydylocholina (DOPC)
Dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie prowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących niezgodności DepoCyte z innymi lekami. Produktu DepoCyte nie wolno rozcieńczać lub mieszać z innymi produktami leczniczymi, ponieważ zmiana stężenia lub pH może wpłynąć na stabilność mikrocząsteczek.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszorazowym otwarciu: z punktu widzenia mikrobiologii produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zastosowany natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania od otwarcia do użycia produktu; zwykle produkt przechowuje się nie dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 18 do 22°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka ze szkła typu I zamknięta gumowym korkiem fluoroakrylowym, zabezpieczonym aluminiowym uszczelnieniem zawierająca 50 mg cytarabiny w 5 ml zawiesiny.

DepoCyte pakowany jest do osobnych kartonów, z których każdy zawiera fiolkę z pojedynczą dawką produktu leczniczego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie DepoCyte

Ze względu na toksyczność DepoCyte należy zachować ostrożność podczas użycia. Zobacz poniżej „Ostrzeżenia dotyczące użycia i usuwania DepoCyte”.

Fiolki należy doprowadzić do temperatury pokojowej (18°C–22°C) przez okres co najmniej 30 minut. Fiolki należy delikatnie obrócić w celu wzburzenia zawiesiny przed pobraniem z fiolki. Fiolek nie wolno wstrząsać zbyt energicznie. Nie wymaga się dodatkowego rozcieńczenia produktu leczniczego.

Podawanie DepoCyte

DepoCyte należy podawać wyłącznie dokanałowo.

DepoCyte należy pobrać z fiolki bezpośrednio przed podaniem. Ponieważ DepoCyte znajduje się w fiolkach jednorazowego użytku, które nie zawierają środków konserwujących, produkt leczniczy należy wykorzystać w ciągu 4 godzin od pobrania z fiolki. Niewykorzystanego produktu leczniczego nie wolno użyć później. Nie wolno mieszać DepoCyte z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2). Nie wolno rozcieńczać zawiesiny.

Nie wolno stosować filtrów podczas podawania DepoCyte. DepoCyte podaje się bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez zbiornik śródkomorowy lub w bezpośrednim wstrzyknięciu po nakłuciu lędźwiowym. DepoCyte należy podawać powoli przez okres 1-5 minut. Po podaniu w punkcji lędźwiowej pacjent powinien być poinstruowany o konieczności przebywania w pozycji leżącej przez godzinę po podaniu produktu leczniczego. Lekarz powinien obserwować pacjenta aby wykryć objawy natychmiastowej toksyczności.

W dniu podania DepoCyte wszyscy pacjenci powinni rozpocząć otrzymywanie przez pięć dni doustnie lub dożylnie 4 mg deksametazonu dwa razy na dobę.

Ostrzeżenia dotyczące przenoszenia i usuwania DepoCyte

Ze względu na toksyczność substancji czynnej zaleca się:

- Personel medyczny powinien być przeszkolony w obchodzeniu się z lekami przeciwnowotworowymi;
- Mężczyźni i kobiety z personelu medycznego, którzy pragną mieć dzieci oraz kobiety w ciąży powinni być wyłączeni z prac z zastosowaniem produktu leczniczego;
- Personel musi mieć na sobie ubranie ochronne: okulary, fartuchy, rękawiczki jednorazowe oraz maski;
- Do sporządzenia iniekcji należy wyznaczyć obszar (najlepiej z zapewnieniem wyciągu laminarnego). Powierzchnia robocza powinna być zabezpieczona jednorazowym, wzmocnionym plastikiem, papierem chłonnym;
- Wszystkie przedmioty używane podczas podawania lub czyszczenia powinny zostać włożone do pojemników z odpadami wysokiego ryzyka przeznaczonymi do spalenia w wysokiej temperaturze;
- W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, miejsce należy natychmiast umyć wodą i mydłem;
- W razie przypadkowego kontaktu z błoną śluzową miejsce należy natychmiast obficie płukać wodą. Należy również zwrócić się po poradę lekarską.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Zjednoczone Królestwo

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/187/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 lipca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona 02.07.2015