



DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Suspension enthält 10 mg Cytarabin. Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Cytarabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension. Weißliche bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur intrathekalen Behandlung von Meningeosis lymphomatosa. Bei den meisten Patienten erfolgt eine solche Behandlung zur Linderung der Erkrankungssymptome.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

DepoCyte darf nur unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Gebrauch von Zytostatika verabreicht werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Von der Anwendung von DepoCyte bei Kindern und Jugendlichen ist abzuraten, bis mehr Daten verfügbar sind.

Erwachsene und ältere Menschen

Die Dosierung zur Behandlung einer Meningeosis lymphomatosa beträgt für Erwachsene 50 mg (eine Durchstechflasche), die intrathekal (lumbal oder intraventrikulär über ein Ommaya-Reservoir) verabreicht wird. Die folgenden Behandlungsschemata werden für die Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie empfohlen.

Induktionstherapie: 50 mg werden insgesamt zweimal im Abstand von 14 Tagen (Woche 1 und 3) gegeben.

Konsolidierungstherapie: 50 mg werden insgesamt dreimal im Abstand von 14 Tagen (Woche 5, 7 und 9) gegeben, gefolgt von einer zusätzlichen Applikation von 50 mg in Woche 13.

Erhaltungstherapie: 50 mg werden insgesamt viermal im Abstand von 28 Tagen (Woche 17, 21, 25 und 29) gegeben.

Art der Anwendung: DepoCyte ist mittels langsamer Injektion über einen Zeitraum von 1–5 Minuten direkt in den Liquor cerebrospinalis (CSF) zu verabreichen, entweder über ein intraventrikuläres Reservoir oder durch direkte Injektion in den Lumbalsack. Nach Applikation als Lumbalpunktion sollte der Patient angewiesen werden, sich für 1 Stunde flach hinzulegen. Ab dem Tag der Injektion von DepoCyte sollten alle Patienten 2 × täglich 4 mg Dexamethason entweder oral oder intravenös über 5 Tage erhalten.

DepoCyte darf nicht auf einem anderen Weg als oben beschrieben verabreicht werden.

DepoCyte muss wie geliefert verwendet werden. Es darf nicht weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Der Patient ist vom Arzt auf unmittelbar auftretende toxische Reaktionen hin zu überwachen.

Wenn der Patient neurotoxische Symptome entwickelt, sollte die Dosis auf 25 mg reduziert werden. Bei Fortbestehen der Symptome sollte die Behandlung mit DepoCyte abgebrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit akuter infektiöser Meningitis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die mit DepoCyte behandelt werden, sollten gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden (z. B. Dexamethason), um die Symptome einer sehr häufig als Nebenwirkung auftretenden Arachnoiditis abzuschwächen (siehe Abschnitt 4.8).

Arachnoiditis manifestiert sich hauptsächlich durch Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Fieber.

Eine chemische Arachnoiditis kann bei Nichtbehandlung letal verlaufen.

Die Patienten sollten über zu erwartende Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber und über frühe Anzeichen einer Neurotoxizität informiert werden. Zu Beginn jedes Behandlungszyklus mit DepoCyte muss die Bedeutung einer gleichzeitigen Gabe von Dexamethason betont werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen einer Neurotoxizität auftreten oder wenn das orale Dexamethason nicht gut vertragen wird.

Bei intrathekalen Verabreichung wurde Cytarabin mit Übelkeit, Erbrechen und schwerwiegenden toxischen Erscheinungen im ZNS-Bereich in Zusammenhang gebracht, die zu einem bleibenden Defekt führen können, wie beispielsweise zu Erblindung, Myelopathie und anderen neurologischen toxischen Erscheinungen.

Die Anwendung von DepoCyte in Kombination mit anderen neurotoxischen Chemotherapeutika oder mit kranialer/spinaler Bestrahlung kann das Risiko für eine Neurotoxizität erhöhen.

Infektiöse Meningitis kann mit intrathekalen Verabreichung von Medikamenten in Zusammenhang gebracht werden. Über möglicherweise durch Arachnoiditis ausgelösten Hydrozephalus wurde ebenfalls berichtet.

Eine Abflussbehinderung oder Reduzierung der Zerebrospinalflüssigkeit kann zu einem Anstieg der Konzentration an freiem Cytarabin im Liquor mit einem erhöhten Risiko für Neurotoxizität führen. Wie bei jeder in-

trathekalen zytotoxischen Therapie sollte daher vor Beginn der Behandlung die Notwendigkeit der Beurteilung des Abflusses der Zerebrospinalflüssigkeit in Betracht gezogen werden.

Obwohl nach einer intrathekalen Behandlung eine signifikante systemische Exposition mit freiem Cytarabin nicht zu erwarten ist, können Auswirkungen auf die Knochenmarksfunktion nicht ausgeschlossen werden. Die systemische Toxizität nach intravenöser Verabreichung von Cytarabin besteht hauptsächlich aus einer Knochenmarkdepression mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Daher ist eine Überwachung des hämatopoetischen Systems angezeigt.

In seltenen Fällen wurden anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Gabe von freiem Cytarabin berichtet.

Bei einer Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit nach Verabreichung von DepoCyte ist zu beachten, dass die DepoCyte-Partikel in Größe und Aussehen den Leukozyten ähneln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zwischen intrathekal verabreichtem DepoCyte und anderen Arzneimitteln wurden keine eindeutigen Wechselwirkungen festgestellt.

Eine gleichzeitige intrathekale Gabe von DepoCyte und anderen antineoplastischen Wirkstoffen wurde nicht untersucht.

Eine gleichzeitige intrathekale Gabe von Cytarabin und anderen zytotoxischen Wirkstoffen kann das Neurotoxizitätsrisiko erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ungeachtet des niedrigen scheinbaren Risikos dürfen Frauen im gebärfähigen Alter die Behandlung nicht erhalten, bis eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, und sie sollten dazu angehalten werden, einen zuverlässigen Konzeptionsschutz zu verwenden.

Auf Grund des bekannten mutagenen Potenzials von Cytarabin, das Chromosomenschäden in menschlichen Spermien verursachen kann, müssen Männer und ihre Partnerinnen während einer Behandlung mit DepoCyte dazu angehalten werden, geeignete Verhütungsmaßnahmen zu treffen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zur Teratogenität wurden mit DepoCyte nicht durchgeführt. Ausreichende gut kontrollierte Studien an Schwangeren fehlen.

Cytarabin, der Wirkstoff in DepoCyte, kann jedoch bei systemischer Anwendung während der Gravidität, insbesondere im ersten Trimester, zu Schäden des Fötus führen. Bedenken hinsichtlich einer Schädigung des Fötus nach intrathekalen Verabreichung von DepoCyte sind jedoch gering, da die

systemische Cytarabin-Exposition vernachlässigt werden kann. Ungeachtet des niedrigen scheinbaren Risikos, dürfen Frauen im gebärfähigen Alter die Behandlung nicht erhalten bis eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, und sie sollten dazu angehalten werden, einen zuverlässigen Konzeptionsschutz zu verwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cytarabin nach intrathekaler Gabe in die Muttermilch übergeht. Die systemische Exposition mit freiem Cytarabin nach intrathekaler Behandlung mit DepoCyte ist vernachlässigbar. Wegen der möglichen Ausscheidung über die Muttermilch und wegen der Möglichkeit von schweren Nebenwirkungen bei gestillten Kindern wird DepoCyte nicht für stillende Mütter empfohlen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien zur Reproduktionstoxizität von DepoCyte durchgeführt. Weil die systemische Exposition gegenüber freiem Cytarabin nach intrathekaler Behandlung mit DepoCyte vernachlässigbar ist, ist das Risiko einer Beeinträchtigung der Fertilität wahrscheinlich gering (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Berichte vor, die sich explizit auf die Auswirkungen von DepoCyte auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beziehen. Im Hinblick auf die bekannten Nebenwirkungen sollten Patienten jedoch während der Behandlungsphase nicht Auto fahren bzw. keine gefährlichen Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In Studien der Phasen 1 bis 4 wurden die folgenden Nebenwirkungen häufig in Zusammenhang mit DepoCyte angegeben: Kopfschmerzen (23 %), Arachnoiditis (16 %), Fieber (14 %), Schwäche (13 %), Übelkeit (13 %), Erbrechen (12 %), Verwirrtheit (11 %), Diarrhoe (11 %), Thrombozytopenie (10 %) und Ermüdung (6 %).

Die in Studien der Phasen 1 bis 4 bei mit DepoCyte oder mit Cytarabin behandelten Patienten mit Meningeosis lymphomatosa aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der oben stehenden Tabelle 1 nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt (sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$)). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems

DepoCyte kann schwer wiegende Neurotoxizität hervorrufen.

Bei intrathekaler Verabreichung wurde Cytarabin mit Myelopathie (3 %) und anderer Neurotoxizität in Zusammenhang gebracht, die manchmal zu einem bleibenden neurologischen Defekt geführt haben. In Folge intrathekaler Anwendung von DepoCyte

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei > 10 % der Zyklen bei allen Patientengruppen mit Meningeosis lymphomatosa auftraten, die in den Phasen I bis IV mit 50 mg DepoCyte (n = 151 Zyklen) oder Cytarabin (n = 99 Zyklen) behandelt wurden

Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	
DepoCyte	Sehr häufig: Thrombozytopenie
Cytarabin	Sehr häufig: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
DepoCyte	Sehr häufig: Arachnoiditis, Verwirrtheit, Kopfschmerzen
Cytarabin	Sehr häufig: Arachnoiditis, Kopfschmerzen Häufig: Verwirrtheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
DepoCyte	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Cytarabin	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
DepoCyte	Sehr häufig: Schwäche, Fieber Häufig: Ermüdung
Cytarabin	Sehr häufig: Schwäche, Fieber, Ermüdung

* Die Länge der Einleitungs- und Erhaltungszyklen betrug 2 Wochen bzw. 4 Wochen, in denen der Patient mit 1 Dosis DepoCyte oder 4 Dosen Cytarabin behandelt wurde. Cytarabin-Patienten, die nicht alle 4 Dosen in einem Zyklus erhielten, wurden als vollständige Zyklen in die Berechnung einbezogen.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die ggf. Neurotoxizitäten widerspiegeln, bei Patienten in Studien der Phasen II, III und IV, die mit 50 mg DepoCyte (n = 99 Zyklen) oder Cytarabin (n = 84 Zyklen) behandelt wurden

Psychiatrische Erkrankungen	
DepoCyte	Häufig: Schläfrigkeit
Cytarabin	Häufig: Schläfrigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
DepoCyte	Häufig: Cauda-equina-Syndrom, Konvulsionen, Lähmung der Hirnnerven, Hypoästhesie, Myelopathie, Paresthesie, Hemiplegie, Taubheitsgefühl
Cytarabin	Häufig: Cauda-equina-Syndrom, Konvulsionen, Lähmung der Hirnnerven, Hypoästhesie, Myelopathie, Paresthesie, Hemiplegie, Taubheitsgefühl
Augenerkrankungen	
DepoCyte	Häufig: Sehstörungen, Erblindung
Cytarabin	Häufig: Sehstörungen, Erblindung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
DepoCyte	Häufig: Taubheit
Cytarabin	Häufig: Taubheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
DepoCyte	Häufig: Beeinträchtigte Darmfunktion
Cytarabin	Häufig: Beeinträchtigte Darmfunktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
DepoCyte	Häufig: Harninkontinenz
Cytarabin	Häufig: Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
DepoCyte	Sehr häufig: Schwäche Häufig: Schmerzen
Cytarabin	Sehr häufig: Schwäche Häufig: Schmerzen

wurde über schwer wiegende ZNS-Toxizität, einschließlich anhaltender Konvulsionen (7 %), extremer Schläfrigkeit (3 %), Hemiplegie (1 %), visuelle Beeinträchtigungen einschl. Blindheit (1 %), Taubheit (3 %) und Hirnnervenlähmungen (3 %) berichtet. Symptome und Anzeichen von peripherer Neurotoxizität, wie Schmerzen (1 %), Taubheitsgefühl (3 %), Parästhesie (3 %), Hypoästhesie (2 %), Schwäche (13 %) und verminderte Kontrolle von Darm und Harnblase (Inkontinenz) (1 %) wurden ebenfalls beobachtet.

In einigen Fällen wurde diese Kombination aus neurologischen Anzeichen und Symptomen als Cauda-Equina-Syndrom beschrieben (3 %).

Neurotoxische Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach absteigendem Schweregrad angegeben.



DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension

Alle Patienten, die DepoCyte erhalten, sollten gleichzeitig mit Dexamethason behandelt werden, um die Symptome einer Arachnoiditis abzuschwächen. Toxische Erscheinungen können nach einer Einmalgabe oder kumulativen Dosen auftreten. Da toxische Erscheinungen zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten können (am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten 5 Tage nach Verabreichung), sollten Patienten nach Verabreichung von DepoCyte ständig auf die Entwicklung einer Neurotoxizität hin überwacht werden. Wenn Patienten neurotoxische Erscheinungen entwickeln, sollten die nachfolgenden Dosierungen von DepoCyte reduziert werden, und die Behandlung mit DepoCyte sollte abgebrochen werden, wenn die Neurotoxizität andauert.

Eine häufig auftretende Nebenwirkung der Gabe von DepoCyte ist Arachnoiditis, ein Syndrom, das sich durch mehrere Nebenwirkungen äußert. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen, die möglicherweise eine Meningealreizung widerspiegeln, beträgt Kopfschmerzen (24 %), Übelkeit (18 %), Erbrechen (17 %), Fieber (12 %), Nackensteife (3 %), Schmerzen im Nacken (4 %) oder Rücken (7 %), Meningismus (< 1 %), Konvulsionen (6 %), Hydrocephalus (2 %) und Pleozytose der Zerebrospinalflüssigkeit, mit oder ohne Änderung des Bewusstseinsstatus (1 %). Tabelle 3 führt diese Reaktionen für mit DepoCyte und mit Methotrexat und Cytarabin behandelte Patienten auf.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Körpersystemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Untersuchungen

Ein vorübergehender Anstieg des Proteingehaltes im Liquor und der Leukozyten wurde bei Patienten nach der Verabreichung von DepoCyte beobachtet, wie auch nach intrathekalen Gabe von Methotrexat oder Cytarabin. Diese Meldungen stammen überwiegend aus der Anwendungsbeobachtung von DepoCyte und aus spontanen Fallberichten. Weil diese Reaktionen aus einer Population ungewisser Größe stammen, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte zu Überdosierungen mit DepoCyte vor. Eine Überdosierung mit DepoCyte könnte zu einer schweren

Tabelle 3: Nebenwirkungen, die möglicherweise eine Meningealreizung widerspiegeln, bei Patienten in Phase II, III und IV

Erkrankungen des Nervensystems	
DepoCyte (n = 929 Zyklen)	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Konvulsionen, Hydrocephalus erworben, Pleozytose der Zerebrospinalflüssigkeit Gelegentlich: Meningismus
Methotrexat (n = 258 Zyklen)	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Konvulsionen, Hydrocephalus erworben Meningismus
Cytarabin (n = 99 Zyklen)	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Konvulsionen, Meningismus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
DepoCyte (n = 929 Zyklen)	Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit
Methotrexat (n = 258 Zyklen)	Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit
Cytarabin (n = 99 Zyklen)	Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
DepoCyte (n = 929 Zyklen)	Häufig: Schmerzen im Rücken, Schmerzen im Nacken, Nackensteife
Methotrexat (n = 258 Zyklen)	Häufig: Schmerzen im Rücken, Schmerzen im Nacken Gelegentlich: Nackensteife
Cytarabin (n = 99 Zyklen)	Häufig: Schmerzen im Rücken, Schmerzen im Nacken, Nackensteife
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
DepoCyte (n = 929 Zyklen)	Sehr häufig: Fieber
Methotrexat (n = 258 Zyklen)	Häufig: Fieber
Cytarabin (n = 99 Zyklen)	Sehr häufig: Fieber

* Die Zykluslänge betrug 2 Wochen, in denen der Patient mit 1 Dosis DepoCyte oder 4 Dosen Cytarabin oder Methotrexat behandelt wurde. Cytarabin- und Methotrexat-Patienten, die nicht alle 4 Dosen in einem Zyklus erhielten, wurden als nicht-vollständige Zyklen in die Berechnung einbezogen.

Arachnoiditis einschließlich Enzephalopathie führen.

In einer frühen unkontrollierten Studie ohne Dexamethason-Prophylaxe wurden Einzeldosen bis zu 125 mg gegeben. Ein Patient mit einer Dosis von 125 mg verstarb an Enzephalopathie 36 Stunden nachdem er DepoCyte intraventriculär erhalten hatte. Dieser Patient erhielt jedoch gleichzeitig eine Ganzhirnbestrahlung und hatte vorher Methotrexat intraventriculär erhalten.

Für intrathekales DepoCyte oder aus DepoCyte freigesetztes unverkapseltes Cytarabin gibt es kein Antidot. In einem Fall einer intrathekalen Überdosierung mit freiem Cytarabin wurde ein Austausch der Zerebrospinalflüssigkeit gegen isotone Natriumchloridlösung durchgeführt. Bei Überdosierung mit DepoCyte kann ein derartiges Vorgehen erwogen werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte auf die Erhaltung der Vitalfunktionen abzielen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: (Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga), ATC-Code L01B C01

Wirkmechanismus

DepoCyte ist eine Cytarabin-Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die für die direkte Anwendung in die Zerebrospinalflüssigkeit vorgesehen ist.

Cytarabin ist ein zellzyklusphasenspezifischer antineoplastischer Wirkstoff, der die Zellen nur während der S-Phase der Zellteilung beeinflusst. Intrazellulär wird Cytarabin in Cytarabin-5'-triphosphat (ara-CTP), den wirksamen Metaboliten, umgewandelt. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig bekannt, doch offenbar wirkt ara-CTP primär durch Hemmung der DNA-Synthese. Ebenfalls zur Zytotoxizität von Cytarabin könnte der Einbau in die DNA und RNA beitragen. Cytarabin wirkt auf eine große Anzahl verschiedener proliferierender Säugetierzellkulturen zytotoxisch.

Für zellzyklusphasenspezifische Antimetaboliten ist die Expositionsdauer der neoplastischen Zellen bei zytotoxischen Konzentrationen ein wichtiger Faktor zur Bestimmung der Wirksamkeit.

Pharmakodynamische Wirkungen

In *in vitro*-Studien an mehr als 60 Zelllinien lag die mittlere Cytarabin-Konzentration, die zu einer 50%igen Wachstumshemmung (IC_{50}) führte, bei einer Exposition über 2 Tage bei etwa 10 μMol (2,4 $\mu\text{g/ml}$), und bei einer Exposition über 6 Tage bei 0,1 μMol (0,024 $\mu\text{g/ml}$). In den Studien wurde ebenfalls eine Empfindlichkeit zahlreicher solider Tumorzelllinien gegenüber Cytarabin beobachtet, insbesondere bei längerer Exposition gegenüber Cytarabin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei einer offenen, aktiv kontrollierten multizentrischen klinischen Studie wurden 35 Patienten mit Meningeosis lymphomatosa (d. h. Patienten, bei denen bei der zytologischen Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit

DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension



maligne Zellen gefunden wurden) in zwei Gruppen randomisiert, die intrathekal entweder mit DepoCyte (n = 18) oder mit unverkapseltem Cytarabin (n = 17) behandelt wurden. Während der einmonatigen Induktionsphase der Therapie wurde DepoCyte intrathekal in einer Dosierung von 50 mg alle 2 Wochen und unverkapseltes Cytarabin in einer Dosierung von 50 mg zweimal wöchentlich verabreicht. Bei Patienten, bei denen keine Remission eintrat, wurde die Behandlung nach dem Protokoll nach 4 Wochen unterbrochen. Bei Patienten, bei denen eine Remission eintrat (definiert als das Verschwinden von malignen Zellen aus der Zerebrospinalflüssigkeit bei gleichzeitiger Nichtprogression der neurologischen Symptome) wurde eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie für die Dauer von bis zu 29 Wochen angeschlossen.

Eine Remission wurde bei 13/18 (72 %, 95 % Vertrauensintervalle: 47, 90) der DepoCyte-Patienten verglichen mit 3/17 (18 % der Patienten, 95 % Vertrauensintervalle: 4, 43) der mit unverkapseltem Cytarabin behandelten Patienten beobachtet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlung und Remission war feststellbar (p-Wert im Exakt-Test nach Fischer = 0,002). Bei der Mehrzahl der DepoCyte-Patienten wurde die Therapie nach der Induktionsphase fortgesetzt. Die DepoCyte-Patienten wurden mit einer mittleren Zahl von 5 Zyklen (Dosen) pro Patient behandelt (Bereich: 1 bis 10 Dosen) und die mittlere Therapiedauer betrug 90 Tage (Bereich: 1 bis 207 Tage).

Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf sekundäre Endpunkte wie Remissionsdauer, progressionsfreie Überlebensdauer, neurologische Symptome, Karnofsky Performance-Status, Lebensqualität und allgemeine Überlebensrate zu beobachten. Die mittlere progressionsfreie Überlebensdauer (definiert als die Zeitdauer bis zur neurologischen Progression oder bis zum Tod) war bei DepoCyte-Patienten statistisch deutlich länger als bei den mit ungekapseltem Cytarabin behandelten Patienten (77 Tage gegenüber 48 Tagen). Der Anteil der nach 12 Monaten überlebenden Patienten betrug 24 % bei Behandlung mit DepoCyte verglichen mit 19 % bei Behandlung mit unverkapseltem Cytarabin.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen Dosissteigerungsstudie ohne Vergleichsgruppe bei 18 pädiatrischen Patienten (4 bis 19 Jahre) mit leukämischer Meningitis oder neoplastischer Meningitis aufgrund eines primären Gehirntumors wurde eine intrathekale Dosis von 35 mg als maximal tolerierbare Dosis ermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse der verfügbaren pharmakokinetischen Daten zeigt, dass nach intrathekaler Anwendung von DepoCyte beim Patienten über den Lumbalsack oder über ein intraventrikuläres Reservoir sowohl im Ventrikel als auch im Lumbalsack nach 5 Stunden Spitzenspiegel an freiem Cytarabin gemessen werden. Im Dosisbereich von

12,5 mg bis 75 mg folgt den Peaks ein biphasisches Eliminationsprofil, das initial steil und nachfolgend langsam abfällt, mit einer terminalen Halbwertszeit von 100 bis 263 Stunden. Im Gegensatz dazu zeigte die intrathekale Verabreichung von 30 mg freiem Cytarabin einen biphasischen Konzentrationsverlauf in der Zerebrospinalflüssigkeit, mit einer terminalen Plasma-Halbwertszeit von etwa 3,4 Stunden.

Pharmakokinetische Parameter von DepoCyte (75 mg) bei Patienten mit neoplastischer Meningitis, denen das Arzneimittel entweder intraventrikulär oder durch Lumbalpunktur verabreicht wurde, lassen darauf schließen, dass das Arzneimittel die ventrikulären oder lumbalen Hohlräume unabhängig vom Verabreichungsweg gleichermaßen erreicht. Im Vergleich zu freiem Cytarabin wird durch diese Zubereitung die biologische Halbwertszeit um einen Faktor 27 bis 71 verlängert, abhängig vom Anwendungsweg und dem Ort der Probenentnahme. Die Konzentrationen an verkapseltem Cytarabin und die gezählten Lipidpartikel, in denen Cytarabin verkapselt ist, folgen einem vergleichbaren Verteilungsmuster. Nach ventrikulärer Injektion von DepoCyte steigt die AUC von freiem und verkapseltem Cytarabin dosislinear an. Dies weist darauf hin, dass die Freisetzung von Cytarabin aus DepoCyte und dessen Pharmakokinetik in der menschlichen Zerebrospinalflüssigkeit linear verlaufen.

Verteilung

Die Übertrittsrate von Cytarabin von der Zerebrospinalflüssigkeit in das Plasma ist gering, die Umwandlung in den inaktiven Metaboliten, Uracilarabinosid (ara-U), erfolgt im Plasma rasch. Die systemische Exposition gegenüber Cytarabin nach intrathekaler Gabe von 50 mg und 75 mg DepoCyte ist vernachlässigbar gering.

Biotransformation

Der primäre Ausscheidungsweg von Cytarabin ist die Metabolisierung in die inaktive Substanz ara-U (1-β-D-Arabinofuranosyluracil oder Uracilarabinosid), gefolgt von deren renaler Ausscheidung. Im Gegensatz zu systemisch angewendetem Cytarabin, das rasch in ara-U metabolisiert wird, ist die Umwandlung zu ara-U in der Zerebrospinalflüssigkeit nach intrathekaler Gabe vernachlässigbar, da die Aktivität der Cytidin-Deaminase in den Geweben des ZNS und in der Zerebrospinalflüssigkeit deutlich geringer ist. Die Liquor-Clearance von Cytarabin entspricht der Liquor-Bulkflussrate von 0,24 ml/min.

Elimination

Die Verteilung und Clearance von Cytarabin und der vorherrschenden Phospholipid-Komponente in den Lipidpartikeln (DOPC) nach intrathekaler Gabe von DepoCyte wurde in Nagern bestimmt. Radioaktiv markiertes Cytarabin und DOPC wurden schnell im ZNS verteilt. Bis zum 4. Tag wurden mehr als 90 % des Cytarabins ausgeschieden und weitere 2,7 % bis Tag 21. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Lipidkomponenten hydrolysiert und nach ihrem Abbau im intrathekalen Raum weitgehend in die Gewebe inkorporiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Auswertung der toxikologischen Daten, die für die Lipidbausteine (DOPC und DPPG) oder für vergleichbare Phospholipide wie in DepoCyte verwendet vorliegen, zeigt, dass derartige Lipide von verschiedenen Tierarten gut toleriert werden, auch wenn sie über einen längeren Zeitraum und im g/kg-Bereich verabreicht werden.

Die Ergebnisse von Studien zur akuten und subchronischen Toxizität an Affen, legen nahe, dass intrathekal verabreichtes DepoCyte bis zu einer Dosis von 10 mg (vergleichbar einer Humandosis von 100 mg) vertragen wurde. Bei Tieren, die DepoCyte intrathekal erhielten, wurden leichte bis mittelgradige Entzündungen der Meningen im Rückenmark und Gehirn und/oder eine Astrozytaktivierung beobachtet. Diese Veränderungen entsprechen vermutlich den toxischen Effekten anderer intrathekal verabreichter Arzneistoffe wie denen von unverkapseltem Cytarabin. Ähnliche Veränderungen (allgemein als minimal bis geringgradig beschrieben) wurden bei Tieren beobachtet, die nur DepoFoam (DepoCyte-Vesikel ohne Cytarabin) erhielten, nicht jedoch bei Kontrolltieren, die mit Natriumchloridlösung behandelt wurden. Studien an Mäusen, Ratten und Hunden haben gezeigt, dass freies Cytarabin für das hämatopoetische System äußerst toxisch ist.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fertilität mit DepoCyte durchgeführt. Der arzneilich wirksame Bestandteil, Cytarabin, war *in vitro* mutagen und klastogen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch in menschlichen Leukozyten) und *in vivo* klastogen (Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausch-Assay in Knochenmark von Nagern, Maus-Micronucleus-Test). Cytarabin bewirkte *in vitro* die Transformation von Embryozellen des Hamsters und von H-43-Zellen der Ratte. Cytarabin wirkte klastogen auf meiotische Zellen; nach intraperitonealer Anwendung (i. p.) bei Mäusen zeigte sich eine dosisabhängige Häufung von Anomalitäten des Spermienkopfs und Chromosomenaberrationen. In der Literatur sind keine Studien zum Einfluss von Cytarabin auf die Fertilität beschrieben. Da nach intrathekaler Anwendung von DepoCyte eine systemische Exposition mit freiem Cytarabin vernachlässigbar ist, besteht wahrscheinlich ein geringes Risiko für eine Beeinträchtigung der Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cholesterol
Glyceroltriolat
Colfosceriloleat (DOPC)
1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol (DPPG)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine formalen Untersuchungen von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen zwischen DepoCyte und anderen



DepoCyte® 50 mg Injektionssuspension

Arzneistoffen durchgeführt. DepoCyte darf nicht verdünnt oder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da jede Änderung der Konzentration oder des pH-Werts die Stabilität der Mikropartikel beeinflussen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem erstmaligen Öffnen: Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs im Verantwortungsbereich des Anwenders und würden normalerweise 4 Stunden bei 18 bis 22 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas – mit einem Stopfen aus Fluorescein-beschichtetem Butylkautschuk und Aluminiumversiegelung mit 50 mg Cytarabin in 5 ml Suspension.

DepoCyte steht in Einzelpackungen zur Verfügung, die jeweils eine Einzeldosis-Durchstechflasche enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von DepoCyte

Wegen der Toxizität des Präparats sind beim Umgang mit DepoCyte spezielle Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Siehe hierzu den unten stehenden Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Entsorgung von DepoCyte“.

Durchstechflaschen mindestens 30 Minuten lang auf Zimmertemperatur erwärmen lassen (18 °C bis 22 °C) und vorsichtig umdrehen, um die Partikel unmittelbar vor der Entnahme zu resuspendieren. Heftigeres Schütteln ist zu vermeiden. Eine weitere Rekonstitution oder Verdünnung ist nicht erforderlich.

Anwendung von DepoCyte

DepoCyte darf nur intrathekal verabreicht werden.

DepoCyte sollte unmittelbar vor der Anwendung aus der Durchstechflasche entnommen werden. Da es sich um eine Durchstechflasche für den Einmalgebrauch ohne Konservierungsstoffe handelt, sollte das Arzneimittel nach Entnahme aus der Durchstechflasche innerhalb von 4 Stunden verbraucht werden. Nicht verbrauchte Reste des Arzneimittels dürfen nicht mehr verwendet werden. DepoCyte darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2). Die Suspension darf nicht verdünnt werden.

Bei der Gabe von DepoCyte dürfen keine „In-line“-Filter verwendet werden. DepoCyte wird direkt in die Zerebrospinalflüssigkeit über ein intraventrikuläres Reservoir oder

durch direkte Injektion in den Lumbalsack appliziert. DepoCyte muss langsam über einen Zeitraum von 1–5 Minuten appliziert werden. Nach Verabreichung durch Lumbalpunktion muss der Patient angewiesen werden, sich eine Stunde lang flach hinzulegen. Die Patienten sind vom Arzt auf unmittelbare toxische Reaktionen zu überwachen.

Beginnend mit dem Tag der ersten Injektion von DepoCyte sollten alle Patienten 5 Tage lang Dexamethason 4 mg zweimal täglich oral oder intravenös erhalten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Entsorgung von DepoCyte

Die folgenden Sicherheitshinweise leiten sich aus der Toxizität des Wirkstoffs ab:

- Beschäftigte müssen im richtigen Umgang mit Zytostatika ausgebildet sein.
- Männliche und weibliche Beschäftigte, die eine Konzeption anstreben, sowie Schwangere dürfen nicht mit Zytostatika umgehen.
- Von den Beschäftigten ist geeignete Schutzkleidung zu tragen: Schutzbrille, Schutzkittel, Einweghandschuhe, Mund- und Nasenschutz
- Für die Zubereitung von Zytostatika ist ein dafür bestimmter Arbeitsplatz vorzusehen (vorzugsweise unter Laminar-Flow). Die Arbeitsfläche ist mit plastikbeschichtetem, saugfähigen Papier zur Einmalverwendung zu schützen.
- Alle Gegenstände, die während der Applikation und Reinigung verwendet wurden, sind in speziellen Sondermüll-Abfallbehältern der Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Nach versehentlicher Kontamination der Haut ist sofortiges Abspülen der betroffenen Bereiche mit Wasser und Seife erforderlich.
- Nach versehentlichem Kontakt mit den Schleimhäuten sind die betroffenen Bereiche sofort mit reichlich Wasser zu spülen, und medizinische Hilfe ist aufzusuchen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End
Buckinghamshire
SL8 5SP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/01/187/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Juli 2001

Datum der letzten Verlängerung:
11. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt