

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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: DepoCyt 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 DepoCyt sollten alle Patienten 2 x täglich 4 mg Dexamethason entweder oral oder intravenös über 5 Tage erhalten.

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

DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt 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 intrathekalen 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 DepoCyt ist zu beachten, dass die DepoCyt-Partikel in Größe und Aussehen den Leukozyten ähneln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine gleichzeitige intrathekale Gabe von DepoCyt 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 DepoCyt dazu angehalten werden, geeignete Verhütungsmaßnahmen zu treffen.

Schwangerschaft

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

Cytarabin, der Wirkstoff in DepoCyt, kann jedoch bei systemischer Anwendung während der Gravidität, insbesondere im ersten Trimester, zu Schäden des Fötus führen. Bedenken hinsichtlich einer Schädigung des Fötus nach intrathekaler Verabreichung von DepoCyt 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 DepoCyt ist vernachlässigbar. Wegen der möglichen Ausscheidung über die Muttermilch und wegen der Möglichkeit von schweren Nebenwirkungen bei gestillten Kindern wird DepoCyt nicht für stillende Mütter empfohlen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien zur Reproduktionstoxizität von DepoCyt durchgeföhrt. Weil die systemische Exposition gegenüber freiem Cytarabin nach intrathekalen Behandlung mit DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt oder mit Cytarabin behandelten Patienten mit Meningeosis lymphomatosa aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der nachstehenden 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.

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 DepoCyt (n = 151 Zyklen) oder Cytarabin (n = 99 Zyklen) behandelt wurden	
Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	
DepoCyt	Sehr häufig: Thrombozytopenie
Cytarabin	Sehr häufig: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
DepoCyt	Sehr häufig: Arachnoiditis, Verwirrtheit, Kopfschmerzen
Cytarabin	Sehr häufig: Arachnoiditis, Kopfschmerzen Häufig: Verwirrtheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
DepoCyt	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Cytarabin	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
DepoCyt	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 DepoCyt 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.

Erkrankungen des Nervensystems

DepoCyt kann schwer wiegende Neurotoxizität hervorrufen.

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die ggf. Neurotoxizitäten widerspiegeln, bei Patienten in Studien der Phasen II, III und IV, die mit 50 mg DepoCyt (n = 99 Zyklen) oder Cytarabin (n = 84 Zyklen) behandelt wurden	
Psychiatrische Erkrankungen	
DepoCyt	Häufig: Schläfrigkeit
Cytarabin	Häufig: Schläfrigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
DepoCyt	Häufig: Cauda-equina-Syndrom, Konvulsionen, Lähmung der Hirnnerven, Hypoästhesie, Myelopathie, Parästhesie, Hemiplegie, Taubheitsgefühl
Cytarabin	Häufig: Cauda-equina-Syndrom, Konvulsionen, Lähmung der Hirnnerven, Hypoästhesie, Myelopathie, Parästhesie, Hemiplegie, Taubheitsgefühl
Augenerkrankungen	
DepoCyt	Häufig: Sehstörungen, Erblindung
Cytarabin	Häufig: Sehstörungen, Erblindung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
DepoCyt	Häufig: Taubheit
Cytarabin	Häufig: Taubheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
DepoCyt	Häufig: Beeinträchtigte Darmfunktion
Cytarabin	Häufig: Beeinträchtigte Darmfunktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
DepoCyt	Häufig: Harninkontinenz
Cytarabin	Häufig: Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
DepoCyt	Sehr häufig: Schwäche Häufig: Schmerzen
Cytarabin	Sehr häufig: Schwäche Häufig: Schmerzen

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 %), Hydrozephalus (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.

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, Hydrozephalus erworben, Pleozytose der Zerebrospinalflüssigkeit Gelegentlich: Meningismus
Methotrexat (n = 258 Zyklen)	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Konvulsionen, Hydrozephalus erworben Meningismus
Cytarabin (n = 99 Zyklen)	Sehr häufig: headache 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.

Untersuchungen

Ein vorübergehender Anstieg des Proteingehaltes im Liquor und der Leukozyten wurde bei Patienten nach der Verabreichung von DepoCyt beobachtet, wie auch nach intrathekalen Gabe von Methotrexat oder Cytarabin. Diese Meldungen stammen überwiegend aus der Anwendungsbeobachtung von DepoCyt 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte zu Überdosierungen mit DepoCyt vor. Eine Überdosierung mit DepoCyt könnte zu einer schweren 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 DepoCyt intraventrikulär erhalten hatte. Dieser Patient erhielt jedoch gleichzeitig eine Ganzhirnbestrahlung und hatte vorher Methotrexat intraventrikulär erhalten.

Für intrathekales DepoCyt oder aus DepoCyt freigesetztes unverkapseltes Cytarabin gibt es kein Antidot. In einem Fall einer intrathekalen Überdosierung mit freiem Cytarabin wurde ein Austausch der Zerebrospinalflüssigkeit gegen isotonische Natriumchloridlösung durchgeführt. Bei Überdosierung mit DepoCyt 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

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

Cytarabin ist ein zellzyklus-phasenspezifischer 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 (IC₅₀) führte, bei einer Exposition über 2 Tage bei etwa 10 µMol (2,4 µg/ml), und bei einer Exposition über 6 Tage bei 0,1 µMol (0,024 µg/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 maligne Zellen gefunden wurden) in zwei Gruppen randomisiert, die intrathekal entweder mit DepoCyt (n=18) oder mit unverkapseltem Cytarabin (n=17) behandelt wurden. Während der einmonatigen Induktionsphase der Therapie wurde DepoCyt 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 DepoCyt-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 DepoCyt-Patienten wurde die Therapie nach der Induktionsphase fortgesetzt. Die DepoCyt-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 DepoCyt-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 DepoCyt 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 DepoCyt 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 DepoCyt (75 mg) bei Patienten mit neoplastischer Meningitis, denen das Arzneimittel entweder intraventrikulär oder durch Lumbalpunktion 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 DepoCyt steigt die AUC von freiem und verkapseltem Cytarabin dosislinear an. Dies weist darauf hin, dass die Freisetzung von Cytarabin aus DepoCyt 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 intrathekalen Gabe von 50 mg und 75 mg DepoCyt 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 intrathekalen 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 intrathekalen Gabe von DepoCyt 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 DepoCyt verwendet vorliegen, zeigt, dass derartige Lipide von verschiedenen Tierspezies 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 DepoCyt bis zu einer Dosis von 10 mg (vergleichbar einer Humandosis von 100 mg) vertragen wurde. Bei Tieren, die DepoCyt 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 (DepoCyt-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 DepoCyt durchgeföhrt. 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 DepoCyt 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 DepoCyt und anderen Arzneistoffen durchgeföhrt. DepoCyt 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.

DepoCyt 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 DepoCyt

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

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 DepoCyt

DepoCyt darf nur intrathekal verabreicht werden.

DepoCyt 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. DepoCyt darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2). Die Suspension darf nicht verdünnt werden.

Bei der Gabe von DepoCyt dürfen keine “In-line”-Filter verwendet werden. DepoCyt wird direkt in die Zerebrospinalflüssigkeit über ein intraventrikuläres Reservoir oder durch direkte Injektion in den Lumbalsack appliziert. DepoCyt 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 DepoCyt sollten alle Patienten 5 Tage lang Dexamethason 4 mg zweimal täglich oral oder intravenös erhalten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Entsorgung von DepoCyt

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

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Almac Pharma Services Limited
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co Armagh
BT63 5QD
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DepoCyte 50 mg Injektionssuspension.
Cytarabin.

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Cytarabin (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cholesterol, Glyceroltriolat, Colfosceriloleat, 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.
Eine 5-ml-Durchstechflasche.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intrathekale Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/187/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

<Nicht zutreffend.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

<Nicht zutreffend.>

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

DepoCyte 50 mg Injektionssuspension
Cytarabin

Intrathekale Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml.

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: informationen für Anwender

DepoCyte 50 mg Injektionssuspension Cytarabin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist DepoCyte und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DepoCyte beachten?
3. Wie ist DepoCyte anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DepoCyte aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DepoCyte und wofür wird es angewendet?

DepoCyte wird zur Behandlung von Meningeosis lymphomatosa verwendet.

Meningeosis lymphomatosa ist eine Erkrankung, bei der die Zellen eines Lymphknotentumors in die Flüssigkeit oder die Membranen eingedrungen sind, welche das Gehirn und Rückenmark umgeben.

DepoCyte wird bei Erwachsenen zur Abtötung der Lymphknotentumorzellen verwendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DepoCyte beachten?

DepoCyte darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cytarabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei Hirnhautinfektion.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Anwendung von DepoCyte sind schwere neurologische Nebenwirkungen aufgetreten, die unter anderem das Nervensystem betrafen (z. B. Krämpfe, Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Erblindung oder Sehstörungen). Ihr Arzt wird Sie regelmäßig auf diese Symptome untersuchen.

Achten Sie darauf, alle Dexamethason-Tabletten, die Ihnen verschrieben worden sind, nach den Anweisungen Ihres Arztes einzunehmen, da sie das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen von DepoCyte verringern.

Wenn Ihre Nebenwirkungen sich verschlimmern oder neue Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Anwendung von DepoCyte zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

DepoCyte darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da es zu Schäden des ungeborenen Kindes führen kann. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit DepoCyte zu vermeiden.

Männer müssen während einer Behandlung mit DepoCyte zuverlässige Verhütungsmaßnahmen treffen.

Frauen sollten während der Behandlung nicht stillen, da DepoCyte in die Muttermilch übergehen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen während der Behandlung nicht Auto fahren.

Sie dürfen während der Behandlung keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist DepoCyte anzuwenden?

DepoCyte wird von einem in der Krebsbehandlung qualifizierten und erfahrenen Arzt in die Zerebrospinalflüssigkeit oder in den Lumbalsack injiziert. DepoCyte darf auf keinem anderen Weg verabreicht werden. Die Injektionen werden langsam über 1-5 Minuten verabreicht und Sie werden angewiesen, sich danach für eine Stunde flach hinzulegen.

Zur Linderung der eventuell auftretenden Nebenwirkungen wird Ihnen im Anschluss an jede Dosis DepoCyte 5 Tage lang auch Dexamethason verabreicht, in der Regel in Tablettenform oder durch intravenöse Injektion.

Vor Verwendung von DepoCyte die Durchstechflasche mindestens 30 Minuten auf Raumtemperatur (18 °C bis 22 °C) erwärmen lassen. Unmittelbar vor Entnahme von DepoCyte die Durchstechflasche zur gleichmäßigen Durchmischung der Partikel vorsichtig umdrehen. Heftigeres Schütteln ist zu vermeiden.

Bei der Handhabung und Verabreichung eines zytotoxischen Arzneimittels sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (richtige Handhabungstechnik, Anwendung eines geeignet gekennzeichneten Bereichs, Schutzkleidung, Vorgehensweisen zur Verringerung des Verunreinigungsrisikos). Angehörige des Pflegedienstes, die schwanger sind oder werden möchten bzw. sich mit den Gedanken an ein Kind tragen (Männer und Frauen) dürfen nicht mit DepoCyte arbeiten. Bei einem versehentlichen Kontakt mit Schleimhäuten sofort mit reichlich Wasser abwaschen; es sollte ein Arzt aufgesucht werden.

DepoCyte sollte erst unmittelbar vor der Verabreichung aus der Durchstechflasche entnommen werden. Das Arzneimittel muss nach der Entnahme aus der Durchstechflasche innerhalb von 4 Stunden verwendet werden. Unbenutztes Arzneimittel muss entsorgt werden; eine Weiterverwendung muss ausgeschlossen sein. DepoCyte darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verabreichung von DepoCyte dürfen keine Filtervorrichtungen verwendet werden.

DepoCyte ist gebrauchsfertig und darf nicht weiter verdünnt werden. Die Dosierung beträgt für Erwachsene 50 mg (1 Durchstechflasche DepoCyte).

Zur Behandlung einer Meningeosis lymphomatosa wird DepoCyte entsprechend folgendem Behandlungsschema verabreicht:

Therapiebeginn: Eine Durchstechflasche DepoCyte (50 mg) wird insgesamt zweimal im Abstand von 14 Tagen (Woche 1 und 3) gegeben.

Weitere Therapie: Eine Durchstechflasche DepoCyte (50 mg) wird insgesamt dreimal im Abstand von 14 Tagen (Woche 5, 7 und 9) gegeben, gefolgt von einer zusätzlichen Dosis in Woche 13.

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

Falls Sie eine höhere Dosis DepoCyte bekommen als vorgeschrieben

Die empfohlene Dosis wird Ihnen vom Arzt nach Bedarf verabreicht. Für DepoCyte gibt es kein Antidot (Gegenmittel). Die Behandlung einer Überdosierung sollte auf die Erhaltung der Vitalfunktionen abzielen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können nach jeder Injektion auftreten, in der Regel innerhalb der ersten fünf Tage.

Ihr Arzt wird diesen Punkt mit Ihnen besprechen und Ihnen die möglichen Risiken und Vorteile Ihrer Behandlung erläutern.

Die Häufigkeit der nachstehend aufgeführten möglichen Nebenwirkungen ist nach folgender Übereinkunft definiert: sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten), häufig (betrifft bis zu 1 von 10 Behandelten), gelegentlich (betrifft bis zu 1 von 100 Behandelten), selten (betrifft bis zu 1 von 1.000 Behandelten), sehr selten (betrifft bis zu 1 von 10.000 Behandelten), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Intensität von Nebenwirkungen von DepoCyte kann sich verstärken, wenn DepoCyte in Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika angewendet wird.

Bitte informieren Sie den Arzt oder das Pflegepersonal, die Sie in dieser Zeit betreuen, wenn die folgenden Symptome auftreten:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten)

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Schwäche
- Verwirrung
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Zittern

Häufig (betrifft bis zu 1 von 10 Behandelten)

- Rückenschmerzen
- Konvulsionen
- Nackenschmerzen
- Nackensteifheit
- Infektion der Hirn- und Rückenmarkshäute
- Ermüdung
- Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Wahrnehmung eines Stechens)
- Erblindung und andere Sehstörungen
- Verlust der Hörfähigkeit
- Anhaltende oder extreme Schläfrigkeit
- Partielle Lähmung

Falls ernsthafte oder hier nicht genannte Nebenwirkungen auftreten, informieren Sie bitte das medizinische Personal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DepoCyte aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen DepoCyte nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „Ver. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

DepoCyte sollte nach dem erstmaligen Öffnen so schnell wie möglich und normalerweise innerhalb von 4 Stunden (Lagerung bei 18-22 °C) verwendet werden.

DepoCyte ist eine sterile weißliche bis cremefarbene Suspension. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine starke Verfärbung, ein verändertes Aussehen oder einen Defekt am Behältnis feststellen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Haushaltsabfall. DepoCyte enthält Cytarabin und ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DepoCyte enthält

- Der Wirkstoff ist Cytarabin. Ein ml Lösung enthält 10 mg Cytarabin. Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Cytarabin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Cholesterol, Glyceroltrioläat, Colfosceriloleat, 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie DepoCyte aussieht und Inhalt der Packung

DepoCyte ist eine weißliche bis cremefarbene Injektionssuspension in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Suspension für eine Injektion.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Almac Pharma Services Limited, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co Armagh, BT63 5QD, Vereinigtes Königreich.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA.
Tél/Tel: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Lietuva

KBM Pharma OÜ
Tel. +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

България

ТП Мундифарма Медикъл ООД
Тел. +359 2 962 13 56/54
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA.
Tél: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
Organizační složka ČR
Tel : +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Magyarország

Medis Hungary Kft
Információs vonal: +36 2 380 1028
info@medis.hu

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Malta

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP - Renju Unit
Tel: +44 (0) 1628 530554

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 (0) 64 31 701-0
mundipharma@mundipharma.de

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 33 450 8270
info@mundipharma.nl

Eesti

KBM Pharma OÜ
Tel: +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
post@mundipharma.no

Ελλάδα

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: +44 (0) 1628 530554

Österreich

Mundipharma Gesellschaft.m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 523 25 05
office@mundipharma.at

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Polska

Mundipharma Polska Sp.z o.o.
Tel: +48(0) 22 866 87 12
office@mundipharma.pl

France

Mundipharma
Tel: +33 (0) 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Portugal

Companhia Portuguesa Higiene Pharma –
Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 214 449 600
geral@ferrergrupo.com.pt

Hrvatska

Medis Adria d.o.o. Kolarova 7,
10000 Zagreb
Tel.: +385 1 2303 446

România

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
Austria
Tel: +40 751 121 222
office@mundipharma.ro

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800
oncologymedinfo@napp.co.uk

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
info@medis.si

Ísland

Mundipharma A/S
Tel: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H. - o.z
Tel: +421 2 63811611
mundipharma@mundipharma.sk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: + 39.02.318288216
Italy.InfoMedica@mundipharma.it

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 8520 2065
info@mundipharma.fi

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 81 56 56
info@mundipharma.com.cy

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
info@mundipharma.se

Latvija

Institute of Innovative Biomedical Technology
Tel: +371 7 800810
info@ibti.lvoffice

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 (0) 1223 424444
oncologymedinfo@napp.co.uk

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

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