

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. DepoCyte® 50 mg in sospensione iniettabile. 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di citarabina (10 mg/ml). Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA. Sospensione bianca-bianco avorio iniettabile. 4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento intratecale delle meningiti linfomatose. Nella gran parte dei pazienti, questo trattamento sarà parte del regime di attenuazione dei sintomi della patologia. 4.2 Posologia e modo di somministrazione. DepoCyte® deve essere somministrato solo sotto la sorveglianza di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici. **Adulti e anziani.** Per il trattamento della meningite linfomatosa, la dose dell'adulto è di 50 mg (un flaconcino) somministrata per via intratecale (iniezione lombare o per via intraventricolare attraverso un serbatoio di Ommaya). Si raccomanda il seguente schema posologico per la terapia di induzione, consolidamento e mantenimento.

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

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

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

Metodo di somministrazione: DepoCyte® deve essere somministrato lentamente con un'iniezione di 1-5 minuti direttamente nel liquido cerebrospinale (CSF) attraverso un serbatoio intraventricolare o un'iniezione direttamente nel sacco lombare. Si consiglia che il paziente, cui viene somministrato il farmaco per iniezione lombare, giaccia supino per un'ora. I pazienti dovranno essere trattati con 4 mg di desametasone due volte al giorno per via orale o endovenosa per 5 giorni a partire dal giorno dell'iniezione di DepoCyte®. DepoCyte® non deve essere somministrato per nessun'altra via. DepoCyte® deve essere usato così come viene fornito; non diluire (vedere paragrafo 6.2). I pazienti devono essere tenuti in osservazione per eventuali reazioni tossiche immediate. In caso di neurotossicità, il dosaggio deve essere ridotto a 25 mg. Nel caso in cui il problema persista, il trattamento con DepoCyte® deve essere interrotto. **Bambini e adolescenti.** L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono state adeguatamente dimostrate (vedere paragrafo 5.1). L'utilizzo di DepoCyte® non è raccomandato per bambini ed adolescenti finché non saranno disponibili informazioni più approfondite. 4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. In casi di infezione meningea attiva. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Ai pazienti trattati con DepoCyte® devono essere contemporaneamente somministrati corticosteroidi (ad es. desametasone) per mitigare i sintomi dell'aracnoidite (vedere paragrafo 4.8), che risulta un comune effetto indesiderato. L'aracnoidite è una sindrome caratterizzata principalmente da nausea, vomito, mal di testa e febbre. Se non trattata, l'aracnoidite chimica può essere letale. I pazienti devono essere informati degli effetti indesiderati attesi (cefalea, nausea, vomito e febbre) e dei segni e i sintomi precoci di neurotossicità. All'inizio di ogni ciclo di trattamento con DepoCyte® deve essere enfatizzata l'importanza della somministrazione contemporanea di desametasone. Occorre avvisare i pazienti affinché si rivolgano al medico in caso di comparsa di segni o sintomi di neurotossicità, oppure qualora il desametasone non sia ben tollerato. La citarabina, se somministrata per via intratecale, è associata a nausea, vomito e serie complicazioni al sistema nervoso centrale quali cecità, mielopatia e altre complicazioni nervose che possono talvolta causare danni neurologici permanenti. La somministrazione di DepoCyte® in associazione con altri farmaci chemioterapici neurotossici, o con l'irradiazione delle regioni craniali e spinali, può aumentare il rischio di neurotossicità. La meningite infettiva può essere associata alla somministrazione intratecale. Sono stati riportati anche casi di idrocefalo, probabilmente secondari ad aracnoidite. Un eventuale blocco del flusso liquorale può comportare un aumento della concentrazione di citarabina libera nel liquor stesso con conseguente aumento del rischio di neurotossicità. Sebbene non si preveda una significativa diffusione sistemica di citarabina libera dopo la somministrazione intratecale, non si possono escludere effetti sulla funzionalità midollare. La tossicità sistemica dovuta alla somministrazione endovenosa di citarabina consiste principalmente in una depressione midollare con leucopenia, trombocitopenia e anemia; per il qual motivo si raccomanda il monitoraggio della funzionalità emopoietica. In rari casi sono state segnalate reazioni anafilattiche a seguito di somministrazioni endovenose di citarabina libera. Dopo somministrazione di DepoCyte® si dovrà porre attenzione nell'interpretazione dell'esame del liquido cerebrospinale, in quanto le particelle di DepoCyte® hanno dimensioni e aspetto simili a quelli dei leucociti. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Non sono state individuate interazioni certe tra la somministrazione intratecale di DepoCyte® e altri medicinali. La concomitante somministrazione di DepoCyte® e altri farmaci antineoplastici somministrati per via intratecale non è stata ancora studiata. L'aumentato rischio di neurotossicità è stato associato alla concomitante somministrazione intratecale di citarabina e altri agenti citotossici. 4.6

Tabella 1. Possibili effetti indesiderati che riflettono irritazioni meningee nelle Fasi II, III, e IV nei pazienti (n [%] del ciclo* di terapia)

	DepoCyte® (n = 929 cicli)	Metotrexato (n = 258 cicli)	Citarabina (n = 99 cicli)
Cefalea NOS	24%	16%	14%
Nausea	18%	12%	15%
Vomito NOS	17%	11%	11%
Aracnoidite	16%	7%	13%
Piressia	12%	7%	16%
Lombalgia	7%	7%	6%
Convulsioni NOS	6%	5%	2%
Dolore cervicale	4%	3%	3%
Rigidità cervicale	3%	<1%	4%
Idrocefalo acquisito	2%	1%	0%
Pleiocitosi liquorale	1%	0%	0%
Meningismo	<1%	1%	1%

*La durata del ciclo è stata di 2 settimane durante le quali il paziente ha ricevuto 1 dose di DepoCyte® o 4 dosi di citarabina o metotrexato. Per i pazienti che non hanno completato tutte e 4 le dosi di citarabina e metotrexato è stata conteggiata una frazione di un ciclo.

Tabella 2. Effetti indesiderati verificatisi nel >10% dei cicli in entrambi i gruppi di trattamento negli studi della Fase I-IV in pazienti con meningite linfomatosa che hanno ricevuto DepoCyte® o citarabina (% di cicli* di terapia)

Classificazione sistemica organica Termini preferiti MedDRA	Numero di cicli	
	DepoCyte® (n = 151 cicli)	Citarabina (n=99 cicli)
<i>Alterazioni del sistema nervoso</i>		
Cefalea NOS	23%	14%
Aracnoidite	16%	13%
Stato confusionale	11%	3%
<i>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</i>		
Nausea	13%	15%
Vomito NOS	12%	11%
Diarrea NOS	11%	10%
<i>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</i>		
Debolezza	13%	17%
Piressia	14%	16%
Stanchezza	6%	14%
<i>Alterazioni del sangue e sistema linfatico</i>		
Trombocitopenia	10%	13%

*La durata del ciclo di induzione e di mantenimento è stata di 2 e 4 settimane durante le quali il paziente ha ricevuto 1 dose di DepoCyte® o 4 dosi di citarabina. Per i pazienti a cui è stata somministrata citarabina, ma che non hanno ricevuto tutte e 4 le dosi, è stato conteggiato un ciclo completo.

glio a seguito dell'uso di DepoCyte®. Un sovradosaggio con DepoCyte® può determinare una grave aracnoidite come pure un'encefalopatia. In uno studio iniziale non controllato condot-

to con DepoCyte® sull'animale, né esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza; si ritiene tuttavia che la citarabina possa, qualora usata in gravidanza, provocare danni fetali. Quindi le donne in età fertile non devono assumere il farmaco finché non sia stata esclusa una gravidanza, e si deve consigliare loro di adottare un metodo contraccettivo affidabile. In considerazione della potenziale mutagenicità della citarabina, che potrebbe provocare un danno cromosomico agli spermatozoi, i pazienti di sesso maschile sottoposti a trattamento con DepoCyte® e le loro partner dovranno utilizzare adeguate misure contraccettive. Non è noto se la citarabina sia escreta nel latte materno in seguito alla somministrazione intratecale del farmaco. L'esposizione sistemica alla citarabina libera in seguito a trattamento intratecale con DepoCyte® è stata trascurabile. In considerazione del fatto che il medicinale può essere escreto nel latte materno e delle potenziali reazioni avverse gravi nel lattante, l'uso di DepoCyte® è sconsigliato nelle donne che allattano. 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati segnalati effetti esplicitamente correlati al trattamento con DepoCyte® circa la capacità di guida o dell'uso di macchinari. Tuttavia, in considerazione delle reazioni avverse note, è bene sconsigliare la guida e l'uso di macchinari in corso di trattamento col farmaco. 4.8 Effetti indesiderati. DepoCyte® può produrre gravi episodi di tossicità. Tutti i pazienti che ricevono DepoCyte® devono essere trattati contemporaneamente con corticosteroidi (ad es. desametasone) onde mitigare i sintomi dell'aracnoidite. Gli effetti tossici possono essere correlati a una dose singola o agli effetti cumulativi di più dosi. Dal momento che durante la terapia possono verificarsi effetti tossici in ogni momento, sebbene essi siano più probabili entro 5 giorni dalla somministrazione, è necessario monitorare continuamente i pazienti che ricevono una terapia con DepoCyte® per evidenziare l'eventuale sviluppo di neurotossicità. Qualora nei pazienti si manifesti neurotossicità, occorre ridurre le successive dosi del trattamento con DepoCyte®, che dovrà essere interrotto nel caso in cui la tossicità persista. L'aracnoidite, una sindrome che si manifesta principalmente con cefalea, nausea, vomito, febbre, rigidità nucale, dolore cervicale o lombare, meningismo, convulsioni, idrocefalo e pleiocitosi liquorale con o senza alterazione dello stato di coscienza, è un effetto indesiderato comune. Se non trattata, l'aracnoidite può avere esito fatale. Nella tabella 1 è mostrata l'incidenza dei possibili effetti indesiderati, che riflettono irritazioni meningee rilevate in tutti i pazienti trattati con 50 mg di DepoCyte® nella II-IV fase delle sperimentazioni cliniche. Nella tabella 2 è mostrata l'incidenza degli effetti indesiderati verificatisi nel >10% dei cicli in entrambi i gruppi di trattamento negli studi della Fase I-IV in pazienti con meningite linfomatosa che hanno ricevuto DepoCyte® o citarabina. La somministrazione di citarabina per via intratecale può provocare mielopatia e altri eventi di tossicità neurologica che talvolta possono portare a un danno neurologico permanente. A seguito della somministrazione di DepoCyte® per via intratecale, sono stati riportati gravi episodi di tossicità a livello del sistema nervoso centrale, fra cui sonnolenza estrema persistente, confusione, emiplegia, disturbi visivi, che comprendono la cecità, sordità e paralisi del nervo cranico. Inoltre sono stati osservati sintomi e segni di neuropatia periferica, quali dolore, intorpidimento, parestesia, ipoestesia, debolezza, danni al controllo intestinale e vescicale (incontinenza). Gli effetti indesiderati più comunemente associati a DepoCyte® sono cefalea, aracnoidite e confusione. Inoltre, negli studi della fase I-IV, l'incidenza di convulsioni era più elevata nel gruppo DepoCyte® (7/33, 21%) rispetto al gruppo citarabina (1/28, 4%). Inalamenti transitori delle proteine e dei leucociti liquorali sono stati osservati in pazienti trattati con DepoCyte®, così come sono stati notati in seguito al trattamento intratecale con metotrexato o citarabina. 4.9 Sovradosaggio. Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio a seguito dell'uso di DepoCyte®. Un sovradosaggio con DepoCyte® può determinare una grave aracnoidite come pure un'encefalopatia. In uno studio iniziale non controllato condot-

to senza profilassi con desametasone sono state somministrate dosi singole fino a 125 mg. Un paziente è morto per encefalopatia 36 ore dopo aver ricevuto DepoCyt[®] per via intraventricolare alla dose di 125 mg. Questo paziente tuttavia era stato sottoposto alla concomitante radioterapia totale dell'encefalo e aveva precedentemente ricevuto un trattamento intraventricolare con metotrexato. Non esiste alcun antidoto per DepoCyt[®] somministrato per via intratecale o per la citarabina non incapsulata, rilasciata da DepoCyt[®]. In casi di sovradosaggio intratecale di citarabina libera è stata praticata la sostituzione del liquido cerebrospinale con soluzione salina isotonica; l'utilizzo di tale procedura potrebbe essere preso in considerazione in caso di sovradosaggio di DepoCyt[®]. Il trattamento del sovradosaggio dovrà tendere al mantenimento delle funzioni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antimetabolita (analogo delle pirimidine), codice ATC L01B C01. DepoCyt[®] è una formulazione a rilascio prolungato di citarabina, da somministrare direttamente nel liquido cerebrospinale. La citarabina è un agente antineoplastico fase-specifico per il ciclo cellulare, che aggredisce la cellula solo nella fase S della mitosi. Una volta penetrato nella cellula, il farmaco viene convertito in citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP), che rappresenta il metabolita attivo. Il meccanismo d'azione non è stato completamente chiarito, ma sembra che l'ara-CTP agisca primariamente attraverso l'inibizione della sintesi del DNA. L'incorporazione nel DNA e nell'RNA potrebbe contribuire parimenti alla citotossicità della citarabina. In colture cellulari, la citarabina è citotossica per un ampio spettro di cellule di mammifero in proliferazione. Nel caso degli antimetaboliti fase specifici, un indice importante dell'efficacia del medicinale è la durata dell'esposizione delle cellule neoplastiche a concentrazioni citotossiche del medicinale stesso. Studi *in vitro* su oltre 60 linee cellulari hanno rilevato valori medi di concentrazione della citarabina dell'ordine di circa 10 µM (2,4 g/ml) che determinano il 50% di inibizione della crescita cellulare (CI₅₀) per due giorni di esposizione e 0,1 µM (0,024 µg/ml) per sei giorni di esposizione. Tali studi dimostrano altresì la suscettibilità alla citarabina di molte linee cellulari di tumori solidi, specie dopo periodi più lunghi di esposizione al farmaco. In uno studio clinico aperto con braccio di controllo attivo, multicentrico, 35 pazienti affetti da meningite linfomatosa (con cellule maligne presenti nella citologia liquorale) sono stati randomizzati a terapia intratecale con DepoCyt[®] (n=18) o a citarabina non incapsulata (n=17). Durante il mese della fase di induzione della terapia, DepoCyt[®] è stato somministrato per via intratecale alla dose di 50 mg ogni 2 settimane e la citarabina non incapsulata alla dose di 50 mg due volte alla settimana. Dopo 4 settimane, il protocollo terapeutico è stato interrotto nei pazienti che non rispondevano al trattamento. I pazienti, in cui si è osservata una risposta (definita come liquor privo di cellule maligne in assenza di progressione dei sintomi neurologici) sono stati successivamente sottoposti alla terapia di consolidamento e mantenimento per un periodo massimo di 29 settimane. Si è osservata una risposta in 13/18 (72%, intervallo di confidenza al 95%: 47, 90) per i pazienti trattati con DepoCyt[®] contro 3/17 (18% di pazienti, intervallo di confidenza al 95%: 4, 43) dei soggetti del braccio di studio con citarabina non incapsulata. È stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra trattamento e risposta (test di Fisher esatto: valore p = 0,002). Dopo la fase di induzione, la maggioranza dei pazienti DepoCyt[®] hanno ricevuto ulteriore terapia. I pazienti DepoCyt[®] hanno ricevuto in media 5 cicli (dosi) per paziente (da 1 a 10 dosi) con un tempo medio di trattamento di 90 giorni (da 1 a 207 giorni). Non sono state osservate differenze statisticamente significative negli end-point secondari, quali la durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione, segni e sintomi neurologici, Karnofsky performance status, qualità della vita e sopravvivenza totale. La sopravvivenza media libera (definita come tempo alla progressione neurologica o al decesso) per tutti i pazienti trattati è stata rispettivamente di 77 giorni vs. 48 giorni per il DepoCyt[®] vs. la citarabina non incapsulata. La percentuale di pazienti viventi a 12 mesi era 24% per DepoCyt[®] contro il 19% per la citarabina non incapsulata. In uno studio aperto, non comparativo e a dosi progressivamente crescenti, su 18 pazienti pediatrici (tra i 4 e i 19 anni di età) con meningite leucemica o neoplastica dovute ad un tumore primario del cervello, si è visto che 35 mg somministrati intratecalmente costituiscono la dose massima tollerata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. L'analisi dei dati disponibili di farmacocinetica mostra che, dopo la somministrazione intratecale di DepoCyt[®] (sia per iniezione diretta nel sacco lombare, sia attraverso un serbatoio intraventricolare), si rilevano picchi di citarabina libera entro 5 ore, sia negli spazi ventricolari, sia nel sacco lombare. Tali picchi sono seguiti da un profilo di eliminazione bifasico, comprendente una caduta iniziale rapida e una successiva diminuzione lenta, con emivita terminale compresa tra 100 e 263 ore in un ambito di dosi da 12,5 a 75 mg. Per contro, la somministrazione intratecale di 30 mg di citarabina libera presenta un profilo bifasico di concentrazioni liquorali con emivita terminale di circa 3,4 ore. I parametri farmacocinetici della somministrazione, mediante iniezione ventricolare o lombare di DepoCyt[®] (75 mg) in pazienti con meningite neoplastica, suggeriscono che la presenza del medicinale negli spazi ventricolari o lombari sia simile con le due vie di somministrazione. Inoltre, in confronto alla citarabina libera, la formulazione aumenta l'emivita biologica di un fattore da 27 e 71 a seconda della via di somministrazione e del compartimento valutato. Le concentrazioni di citarabina incapsulata e la conta delle particelle lipidiche, in cui la citarabina è incapsulata in DepoCyt[®], mostrano distribuzioni simili. I valori di AUC per la citarabina libera e incapsulata dopo iniezione ventricolare di DepoCyt[®] aumentano in modo lineare con l'aumentare della dose, a indicare che la cessione della citarabina da DepoCyt[®] e il comportamento farmacocinetico della citarabina sono lineari nel liquor umano. La velocità di diffusione della citarabina dal liquor al plasma avviene lentamente; nel plasma, poi, la conversione nel metabolita inattivo uracilarabinoside (ara-U) è rapida. L'esposizione sistemica alla citarabina è apparsa trascurabile dopo somministrazione intratecale di 50 e 75 mg di DepoCyt[®].

Metabolismo ed eliminazione. La principale via di eliminazione della citarabina è la sua trasformazione metabolica nel composto inattivo ara-U (1-β-D-arabinofuranosiluracile o uracilarabinoside), seguita dalla escrezione urinaria del metabolita stesso. A differenza della citarabina somministrata per via sistemica, che viene prontamente metabolizzata ad ara-U, la conversione ad ara-U nel liquor dopo somministrazione intratecale è trascurabile grazie all'attività significativamente minore della citidina-deamminasi nel tessuto cerebrale e nel liquor. La velocità di clearance della citarabina nel liquor è simile al flusso del liquor stesso, cioè 0,24 ml/min. La distribuzione e la clearance della citarabina e del principale componente fosfolipidico della particella lipidica (DOPC) dopo somministrazione intratecale di DepoCyt[®] è stata valutata nei roditori. Citarabina e DOPC marcati radioattivamente si distribuivano prontamente lungo tutto il neurasse. Oltre il 90% della citarabina era escreto entro il quarto giorno dalla somministrazione e un ulteriore 2,7% entro 21 giorni. I risultati suggeriscono che i componenti lipidici subiscono una idrolisi e vengono in larga misura incorporati nei tessuti dopo la loro disintegrazione negli spazi intratecali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. Una revisione dei dati tossicologici disponibili per i costituenti lipidici (DOPC e DPPG) o fosfolipidici affini dimostra che tali lipidi sono ben tollerati in varie specie animali anche quando somministrati per periodi prolungati a dosi dell'ordine di g/kg. I risultati degli studi di tossicità acuta e subacuta eseguiti nelle scimmie dimostrano che DepoCyt[®] per via intratecale è ben tollerato fino alla dose di 10 mg, rapportabile alla dose nell'uomo di 100 mg. Negli animali, cui DepoCyt[®] è stato somministrato per via intratecale, sono state osservate l'infiammazione da lieve a moderata delle meningi a livello spinale e cerebrale e/o l'attivazione degli astrociti; alterazioni, queste, ritenute prevedibili per la nota tossicità di altri agenti intratecali quali la citarabina. Alterazioni affini, di norma descritte da minime a lievi, sono state altresì osservate in alcuni animali, che avevano ricevuto solo DepoFoam, vescicole di DepoCyt[®] prive di citarabina, sebbene non lo siano state negli animali di controllo, che avevano ricevuto una soluzione salina. Studi sul topo, sul ratto e sul cane hanno dimostrato che la citarabina libera è molto tossica per il sistema emopoietico. Con DepoCyt[®] non sono stati condotti studi sulle proprietà mutagene e cancerogene e sugli effetti sulla funzione riproduttiva. Il principio attivo contenuto in DepoCyt[®], la citarabina, si è dimostrato mutageno in test *in vitro* e clastogenico *in vitro* (aberrazioni cromosomiche e scambio dei cromatidi fratelli in leucociti umani) e *in vivo* (aberrazioni cromosomiche e analisi dello scambio dei cromatidi fratelli nel midollo osseo di roditori, test del micronucleo nel topo). La citarabina ha causato la trasformazione di cellule embrionali di criceto e cellule H43 di ratto *in vitro*. La citarabina si è dimostrata clastogenica nei confronti di cellule in meiosi; in topi che avevano ricevuto citarabina per via intraperitoneale, si è verificato un incremento dose-dipendente nelle anomalie della testa degli spermatozoi e nelle aberrazioni cromosomiche. Nella letteratura non sono disponibili studi di valutazione degli effetti della citarabina sulla fertilità. Poiché l'esposizione sistemica alla citarabina libera dopo somministrazione intratecale di DepoCyt[®] è stata trascurabile, è probabile che il rischio di una compromissione della fertilità sia piuttosto basso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Colesterolo, Trioleina, Diolileifosfatidilcolina (DOPC), Dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG), Cloruro di sodio, Acqua per soluzioni iniettabili.

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

6.3 Periodo di validità. 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. DepoCyt[®] viene fornito in confezioni contenenti un flaconcino di vetro di Tipo I monodose, da 50 mg (in 5 ml), chiuso con un tappo di gomma butile rivestita di fluororesina e sigillato con una ghiera di alluminio a strappo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. **Preparazione di DepoCyt[®].** Data la tossicità del farmaco, particolare cautela è richiesta nel maneggiare DepoCyt[®]. Vedi "Precauzioni per la manipolazione e lo smaltimento di DepoCyt[®]". Prima di prelevare il prodotto dal flaconcino bisogna far scaldare il flaconcino a temperatura ambiente (18°C-22°C) per almeno 30 minuti, quindi agitarlo delicatamente capovolgendo il flaconcino per risospendere le particelle subito prima dell'uso. Evitare l'agitazione violenta. Non è richiesta ulteriore ricostituzione o diluizione.

Somministrazione di DepoCyt[®]. DepoCyt[®] deve essere somministrato solo per via intratecale. DepoCyt[®] deve essere prelevato dal flaconcino subito prima della somministrazione. Dal momento che il prodotto è fornito in flaconcino per singola dose e non contiene conservanti, esso deve essere somministrato entro 4 ore dal prelievo dal flaconcino. Il medicinale inutilizzato deve essere eliminato e non usato successivamente. Non mescolare DepoCyt[®] con altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 6.2). Non diluire la sospensione. Durante la somministrazione di DepoCyt[®] non devono essere utilizzati filtri in linea. DepoCyt[®] deve essere somministrato direttamente nel liquor, attraverso un serbatoio intraventricolare o per iniezione diretta nel sacco lombare. La dose totale di DepoCyt[®] deve essere iniettata lentamente in un tempo variabile da 1 a 5 minuti. Si consiglia che il paziente, cui viene somministrato il medicinale per iniezione lombare, giaccia supino per un'ora. I pazienti devono essere tenuti in osservazione per eventuali reazioni tossiche immediate. I pazienti dovranno essere trattati con corticosteroidi (ad es. 4 mg di desametasone due volte al giorno per via orale o endovenosa) per 5 giorni a partire dal giorno dell'iniezione di DepoCyt[®].

Precauzioni per la manipolazione e lo smaltimento di DepoCyt[®]. Per la natura tossica del prodotto si raccomandano le seguenti misure protettive:

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. SkyePharma PLC - 105 Piccadilly - London - W1J 7NJ - Regno Unito. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/01/187/001. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 11 luglio 2001. Data dell'ultimo rinnovo: 11 luglio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Gennaio 2007