

MONOGRAPHIE

DENOMINATION DU MEDICAMENT

DepoCyte® 50 mg, suspension injectable.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de suspension contient 10 mg de cytarabine.
Chaque flacon de 5 ml contient 50 mg de cytarabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension blanche à blanche cassée.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie.

Posologie et mode d'administration

DepoCyte® doit être uniquement administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

Posologie

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques », mais elles ne permettent pas de faire une recommandation en matière de posologie. Il n'est pas recommandé d'utiliser DepoCyte chez les enfants et les adolescents avant obtention de données complémentaires.

Adultes et personnes âgées

Pour le traitement de la méningite lymphomateuse, la dose pour les adultes est de 50 mg (un flacon), administrée par voie intrathécale (ponction lombaire ou injection intraventriculaire via un réservoir d'Ommaya). Le schéma thérapeutique d'induction, de consolidation et de maintenance suivant est recommandé.

Traitement d'induction: 50 mg, administrés à 14 jours d'intervalle pour 2 doses (semaines 1 et 3).

Traitement de consolidation: 50 mg, administrés à 14 jours d'intervalle pour 3 doses (semaines 5, 7 et 9) suivie d'une dose supplémentaire de 50 mg à la semaine 13.

Traitement de maintenance: 50 mg, administrés à 28 jours d'intervalle pour 4 doses (semaines 17, 21, 25 et 29).

Mode d'administration :

DepoCyte® doit être administré par injection lente sur une période de 1 à 5 minutes directement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) soit via un réservoir intraventriculaire, soit par injection directe dans le sac lombaire. Après administration par ponction lombaire, il est recommandé de demander au patient de rester allongé à plat pendant une heure. Tous les patients doivent débuter un traitement avec la dexaméthasone soit par voie orale ou par I.V. à raison de 4 mg deux fois par jour pendant 5 jours à partir du jour de l'injection de DepoCyte®.

DepoCyte® ne doit pas être administré par une autre voie.

DepoCyte® doit être utilisé tel quel ; il ne doit pas être dilué (voir Section 6.2).

Les patients doivent être sous surveillance médicale afin de détecter une réaction toxique immédiate.

Si une neurotoxicité se développe, la posologie doit être réduite à 25 mg. Si elle persiste, le traitement par DepoCyte® doit être interrompu.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique « Liste des excipients »

Patients avec une infection méningée évolutive.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant DepoCyte® doivent être simultanément traités par des corticostéroïdes (par ex. dexaméthasone) de façon à atténuer les symptômes de l'arachnoïdite (voir rubrique « Effets indésirables ») qui est un effet indésirable très fréquent.

L'arachnoïdite est un syndrome qui se caractérise principalement par des nausées, des vomissements, des céphalées et de la fièvre. Si elle n'est pas traitée, l'arachnoïdite chimique peut être fatale.

Les patients devront être informés des effets indésirables attendus tels les céphalées, nausées, vomissements et fièvre ainsi que des signes et symptômes précoces de la neurotoxicité. Il faut insister sur l'importance de l'administration concomitante de la dexaméthasone au début de chaque cycle de traitement par DepoCyte®. Le patient doit être averti qu'en cas d'apparition de signe ou symptôme de neurotoxicité ou de mauvaise tolérance à la dexaméthasone *per os*, il doit en informer son médecin.

La cytarabine, lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale, peut être associée à des nausées, des vomissements et à une grave toxicité du système nerveux central qui peut aboutir à un déficit permanent, incluant une cécité, une myélopathie et d'autres toxicités neurologiques.

L'administration de DepoCyte® en association à d'autres agents anticancéreux neurotoxiques ou à une irradiation crânienne ou rachidienne peut augmenter le risque de neurotoxicité.

La méningite infectieuse peut être associée à l'administration intrathécale. Une hydrocéphalie, possiblement précipitée par l'arachnoïdite, a également été rapportée.

Le blocage ou la diminution du flux du liquide céphalo-rachidien peut entraîner une augmentation des concentrations en cytarabine libre dans le LCR avec augmentation du risque de neurotoxicité. Par conséquent, la nécessité d'évaluer le flux du LCR doit être prise en considération avant d'initier le traitement comme pour toute administration intrathécale d'un agent cytotoxique.

Bien qu'une exposition systémique significative à la cytarabine libre ne soit pas attendue après une administration intrathécale, certains effets sur la moelle osseuse ne peuvent pas être exclus. La toxicité systémique due à l'administration intraveineuse de la cytarabine consiste essentiellement en une myélosuppression avec leucopénie, thrombopénie et anémie. Par conséquent, une surveillance hématologique est recommandée.

De rares réactions anaphylactiques consécutives à une administration intraveineuse de la cytarabine libre ont rarement été rapportées.

Les particules de DepoCyte® étant identiques en taille et en apparence aux leucocytes, il est nécessaire de porter une attention particulière lors de l'interprétation de l'examen du LCR après administration.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction bien définie entre DepoCyte® administré par voie intrathécale et d'autres médicaments n'a été établie.

L'administration concomitante de DepoCyte® avec d'autres agents antinéoplasiques par voie intrathécale n'a pas été étudiée.

La co-administration intrathécale de la cytarabine avec d'autres agents cytotoxiques peut augmenter le risque de neurotoxicité.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Malgré le risque faible, avant l'instauration du traitement chez des femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée et il doit leur être conseillé d'utiliser une méthode de contraception efficace.

La cytarabine ayant un pouvoir mutagène qui pourrait induire des dommages chromosomiques dans les spermatozoïdes humains, il doit être conseillé aux hommes traités par DepoCyte® et à leur partenaire d'utiliser une méthode de contraception efficace.

Grossesse

Aucune étude de tératogenèse chez l'animal n'a été menée avec DepoCyte® et il n'y a aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte.

La cytarabine, ingrédient actif de DepoCyte®, peut être toxique pour le fœtus lorsqu'elle est administrée de façon systémique pendant la grossesse, principalement au cours du premier trimestre. Cependant, le risque de toxicité pour le fœtus après l'administration intrathécale de DepoCyte® est faible, l'exposition systémique à la cytarabine étant négligeable. Malgré le risque faible, avant l'instauration du traitement chez des femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée et il doit leur être conseillé d'utiliser une méthode de contraception efficace.

Allaitement

On ne sait pas si la cytarabine est excrétée dans le lait maternel après son administration intrathécale. L'exposition systémique à la cytarabine libre après une administration intrathécale de DepoCyte® est négligeable. En raison de l'excrétion possible dans le lait maternel et du risque d'effets indésirables graves chez les bébés nourris au sein, l'utilisation de DepoCyte® n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune étude visant à évaluer la toxicité pour la reproduction n'a été menée avec DepoCyte®. L'exposition systémique à la cytarabine libre après une administration intrathécale de DepoCyte® étant négligeable, il est probable que le risque de diminution de la fertilité soit faible (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas eu de cas rapporté relatif aux effets d'un traitement par DepoCyte® sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés, les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine pendant toute la durée du traitement.

Effets indésirables

Dans les études cliniques de phase 1-4, les effets indésirables les plus fréquemment associés à DepoCyte® étaient les céphalées (23 %), l'arachnoïdite (16 %), la fièvre (14 %), la faiblesse (13 %), les nausées (13 %), les vomissements (12 %), la confusion mentale (11 %), la diarrhée (11 %), la thrombopénie (10 %) et la fatigue (6 %).

Chez les patients des études de phase 1-4 présentant une méningite lymphomateuse et recevant DepoCyte® ou de la cytarabine, les effets indésirables sont répertoriés dans le Tableau 1 ci-dessous en fonction de la classe de système organique MedDRA et de la fréquence (très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10

000)). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1. Effets indésirables se produisant dans > 10 % des cycles* dans l'un ou l'autre groupe de traitement chez les patients d'étude de Phase 1-4 présentant une méningite lymphomateuse et recevant 50 mg de DepoCyte® (n = 151 cycles) ou de la cytarabine (n = 99 cycles).	
Troubles du sang et du système lymphatique	
DepoCyte®	<i>Très fréquent</i> : Thrombopénie
Cytarabine	<i>Très fréquent</i> : Thrombopénie
Affections du système nerveux	
DepoCyte®	<i>Très fréquent</i> : arachnoïdite, confusion mentale, céphalée
Cytarabine	<i>Très fréquent</i> : arachnoïdite, céphalée <i>Fréquent</i> : confusion mentale
Affections gastro-intestinales	
DepoCyte®	<i>Très fréquent</i> : diarrhée, vomissements, nausées
Cytarabine	<i>Très fréquent</i> : diarrhée, vomissements, nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
DepoCyte®	<i>Très fréquent</i> : faiblesse, fièvre <i>Fréquent</i> : fatigue
Cytarabine	<i>Très fréquent</i> : faiblesse, fièvre, fatigue

*Les durées des cycles d'induction et de maintenance étaient respectivement de 2 et 4 semaines, durant lesquelles le patient recevait soit 1 dose de DepoCyte®, soit 4 doses de cytarabine. Les patients sous cytarabine n'ayant pas pris toutes les 4 doses au cours d'un cycle sont comptés comme un cycle complet.

Affections du système nerveux

DepoCyte® a un potentiel neurotoxique important.

L'administration intrathécale de cytarabine peut provoquer une myélopathie (3 %) et d'autres toxicités neurologiques conduisant quelquefois à un déficit neurologique permanent. Suite à l'administration intrathécale de DepoCyte®, une grave toxicité du système nerveux central incluant des convulsions persistantes (7 %), une somnolence extrême (3 %), une hémiplégie (1%), des troubles de la vue y compris la cécité (1 %), une surdité (3 %) et une paralysie des nerfs crâniens (3 %), ont été rapportés. Des symptômes et signes de neuropathie périphérique, tels que douleurs (1 %), engourdissement (3 %), paresthésie (3 %), hypoesthésie (2 %), faiblesse (13 %) et atteinte des intestins (3 %) et de la vessie (incontinence) (1 %), ont également été observés. Dans certains cas, l'ensemble de signes et symptômes neurologiques a été décrit comme syndrome de la queue de cheval (3 %).

Les effets indésirables pouvant refléter une neurotoxicité sont répertoriés dans le Tableau 2 en fonction de la classe de système organique MedDRA et de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 2 : Effets indésirables pouvant refléter une neurotoxicité chez les patients d'étude de Phase 2, 3 et 4 recevant 50 mg de DepoCyte® (n = 99 cycles) ou de la cytarabine (n = 84 cycles)	
Troubles psychiatriques	
DepoCyte®	<i>Fréquent</i> : somnolence
Cytarabine	<i>Fréquent</i> : somnolence
Affections du système nerveux	

DepoCyte®	Fréquent : syndrome de la queue de cheval, convulsions, paralysie des nerfs crâniens, hypoesthésie, myélopathie, paresthésie, hémiplégie, engourdissement
Cytarabine	Fréquent : syndrome de la queue de cheval, convulsions, paralysie des nerfs crâniens, hypoesthésie, myélopathie, paresthésie, hémiplégie, engourdissement
Troubles de la vision	
DepoCyte®	Fréquent : troubles de la vue, cécité
Cytarabine	Fréquent : troubles de la vue, cécité
Troubles de l'oreille et de l'oreille interne	
DepoCyte®	Fréquent : surdité
Cytarabine	Fréquent : surdité
Affections gastro-intestinales	
DepoCyte®	Fréquent : atteinte des intestins
Cytarabine	Fréquent : atteinte des intestins
Troubles rénaux et urinaires	
DepoCyte®	Fréquent : incontinence urinaire
Cytarabine	Fréquent : incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
DepoCyte®	Très fréquent : faiblesse Fréquent : douleurs
Cytarabine	Très fréquent : faiblesse Fréquent : douleurs

Tous les patients recevant DepoCyte® doivent être traités de façon concomitante avec la dexaméthasone pour atténuer les symptômes de l'arachnoïdite. Les effets toxiques peuvent être liés à l'administration d'une seule dose ou de doses cumulées. Puisque les effets toxiques peuvent survenir à tout moment pendant le traitement (il est cependant plus probable qu'ils apparaissent dans les cinq jours suivant l'administration), les patients traités avec le DepoCyte® doivent être surveillés régulièrement dans l'hypothèse de la survenue d'une neurotoxicité. Si les patients développent une neurotoxicité, les doses suivantes de DepoCyte® devront être réduites et le traitement devra être interrompu si la toxicité persiste.

L'arachnoïdite, un effet indésirable très fréquent associé au DepoCyte®, est un syndrome caractérisé par plusieurs effets indésirables. L'incidence de ces effets indésirables, pouvant refléter une irritation des méninges, se manifeste par des céphalées (24 %), des nausées (18 %), des vomissements (17 %), de la fièvre (12 %), une raideur de la nuque (3 %), une cervicalgie (4 %), une dorsalgie (7 %), un méningisme (< 1 %), des convulsions (6 %), une hydrocéphalie (2 %), et une pléocytose du LCR, avec ou sans altération de la conscience (1 %). Le Tableau 3 ci-dessous répertorie ces effets chez les patients traités avec DepoCyte® et également chez les patients traités avec le méthotrexate et la cytarabine.

Les effets indésirables sont répertoriés en fonction de la classe de système organique MedDRA et de la fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 3 : Effets indésirables pouvant refléter un syndrome méningé chez les patients d'étude de Phase 2, 3 et 4.

Affections du système nerveux

DepoCyte® (n = 929 cycles*)	Très fréquent : céphalées Fréquent : convulsions, hydrocéphalie acquise, pléocytose du LCR Peu fréquent : méningisme
Méthotrexate (n = 258 cycles*)	Très fréquent : céphalées Fréquent : convulsions, hydrocéphalie acquise, méningisme
Cytarabine (n = 99 cycles*)	Très fréquent : céphalées Fréquent : convulsions, méningisme
Affections gastro-intestinales	
DepoCyte® (n = 929 cycles*)	Très fréquent : vomissements, nausées
Méthotrexate (n = 258 cycles*)	Très fréquent : vomissements, nausées
Cytarabine (n = 99 cycles*)	Très fréquent : vomissements, nausées
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
DepoCyte® (n = 929 cycles*)	Fréquent : cervicalgie, dorsalgie, raideur de la nuque
Méthotrexate (n = 258 cycles*)	Fréquent : cervicalgie, dorsalgie Peu fréquent : raideur de la nuque
Cytarabine (n = 99 cycles*)	Fréquent : cervicalgie, dorsalgie, raideur de la nuque
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
DepoCyte® (n = 929 cycles)	Très fréquent : fièvre
Méthotrexate (n = 258 cycles)	Fréquent : fièvre
Cytarabine (n = 99 cycles)	Très fréquent : fièvre

*La durée du cycle était de 2 semaines, durant lesquelles le patient recevait soit 1 dose de DepoCyte®, soit 4 doses de cytarabine ou de méthotrexate. Les patients sous cytarabine et méthotrexate n'ayant pas pris toutes les 4 doses sont comptés comme une partie d'un cycle.

Recherches

Des élévations transitoires de protéines et des leucocytes dans le LCR ont été observées chez les patients après une administration de DepoCyte® et ont aussi été notées après un traitement par voie intrathécale de méthotrexate ou de cytarabine. Ces réactions ont été principalement décrites dans le cadre d'expérience de pharmacovigilance de DepoCyte® en tant qu'observations cliniques spontanées. Puisque ces réactions ont été rapportées dans une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr

Surdosage

Aucun surdosage avec DepoCyte® n'a été rapporté. Un surdosage avec DepoCyte® peut être associé à une arachnoïdite grave incluant une encéphalopathie.

Dans une étude précoce non-contrôlée sans administration prophylactique de dexaméthasone, des doses unitaires jusqu'à 125 mg ont été administrées. Un patient est décédé d'une encéphalopathie

36 heures après avoir reçu une dose de 125 mg de DepoCyte® par voie intraventriculaire. Toutefois, ce patient avait aussi subi une irradiation encéphalique totale concomitante et il avait auparavant reçu du méthotrexate par voie intraventriculaire.

Il n'existe pas d'antidote contre DepoCyte® administré par voie intrathécale ou contre la cytarabine non encapsulée libérée à partir de DepoCyte®. L'échange du liquide céphalo-rachidien par une solution de chlorure de sodium isotonique a été effectué dans le cas d'un surdosage intrathécal en cytarabine libre et une telle procédure peut être envisagée dans le cas d'un surdosage de DepoCyte®. Le contrôle du surdosage consiste à maintenir les fonctions vitales.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antimétabolites, analogues de la pyrimidine, code ATC : L01B C01

Mécanisme d'action

DepoCyte® est une formulation à libération prolongée de cytarabine, destinée à une administration directe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

La cytarabine est un agent antinéoplasique spécifique de la phase du cycle cellulaire, agissant uniquement sur les cellules durant la phase S de la division cellulaire. Dans la cellule, la cytarabine est convertie en triphosphate 5'-cytarabine (ara-CTP), qui est un métabolite actif. Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé mais il apparaît que l'ara-CTP agit principalement par inhibition de la synthèse de l'ADN. Son intercalation dans l'ADN et l'ARN peut aussi contribuer à la cytotoxicité de la cytarabine. La cytarabine est cytotoxique pour une large variété de lignées cellulaires de mammifère en culture.

Pour les antimétabolites spécifiques de la phase du cycle cellulaire, la durée d'exposition des cellules néoplasiques à des concentrations cytotoxiques est une détermination importante de l'efficacité.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études *in vitro*, évaluant plus de 60 lignées cellulaires, il a été démontré que la concentration moyenne en cytarabine entraînant une inhibition de la croissance de 50 % (IC₅₀) était approximativement de 10 µM (2,4 µg/ml) pour deux jours d'exposition et de 0,1 µM (0,024 µg/ml) pour 6 jours d'exposition. Les études ont aussi démontré la sensibilité de nombreuses lignées cellulaires de tumeur solide à la cytarabine, en particulier après de plus longues périodes d'exposition à la cytarabine.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude clinique multicentrique, ouverte et contrôlée avec un comparateur actif, 35 patients atteints de méningite lymphomateuse (avec observation de cellules malignes à la cytologie du LCR) ont été randomisés pour recevoir un traitement intrathécal avec le DepoCyte® (n=18) ou bien avec la cytarabine non encapsulée (n=17). Durant la phase d'induction du traitement de 1 mois, le DepoCyte® était administré par voie intrathécale à une dose de 50 mg toutes les 2 semaines, et la cytarabine non encapsulée à une dose de 50 mg deux fois par semaine. Les patients qui n'avaient pas répondu ont interrompu le traitement suivant le protocole après 4 semaines. Les patients qui avaient obtenu une réponse (définie comme une disparition des cellules malignes dans le LCR, en l'absence d'une évolution des symptômes neurologiques) ont ensuite reçu un traitement de Consolidation et de Maintenance durant un maximum de 29 semaines.

Des réponses ont été observées chez 13 (72 % ; intervalles de confiance de 95 % : 47, 90) des 18 patients sous DepoCyte®, par rapport à 3 (18 % patients, intervalles de confiance de 95 % : 4, 43) des 17 patients sous cytarabine non encapsulée. On a observé une association statistiquement significative entre le traitement et la réponse (test exact de Fisher, valeur p = 0,002). La majorité des patients sous DepoCyte® sont allés au-delà de l'induction et ont reçu un traitement supplémentaire. Les patients sous DepoCyte® ont reçu une médiane de 5 cycles (doses) par patient (limites : 1 à 10 doses) et la durée médiane de traitement était de 90 jours (limites : 1 à 207 jours).

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée au niveau des critères secondaires tels que la durée de la réponse, la survie sans progression, les signes et les symptômes neurologiques, le statut de performance de Karnofsky, la qualité de vie et la survie globale. La survie médiane sans

progression (définie comme le temps jusqu'à progression neurologique ou mort) pour tous les patients traités était de 77 jours pour DepoCyte® versus 48 jours pour la cytarabine non encapsulée. Le pourcentage de patients vivants à 12 mois était de 24 % pour DepoCyte® versus 19 % pour la cytarabine non encapsulée.

Population pédiatrique

Dans un essai clinique en ouvert, non comparatif d'escalade de dose, mené chez 18 patients pédiatriques âgés de 4 à 19 ans et atteints de méningite leucémique ou de méningite néoplasique liées à une tumeur cérébrale primaire, une dose intrathécale de 35 mg a été identifiée comme étant la dose maximale tolérée.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'analyse des données de pharmacocinétique disponibles montre que suite à une administration intrathécale de DepoCyte® à des patients, soit par la voie lombaire soit via le réservoir intraventriculaire, les pics de cytarabine libre ont été observés dans les 5 heures aussi bien dans le ventricule que dans le sac lombaire. Ces pics étaient suivis par un profil d'élimination biphasique consistant en une décroissance initiale rapide puis en une décroissance lente avec une demi-vie terminale de 100 à 263 heures pour une gamme posologique de 12,5 mg à 75 mg. Par contre, l'administration intrathécale de 30 mg de cytarabine libre a montré un profil de concentration biphasique dans le LCR avec une demi-vie terminale d'environ 3,4 heures.

Chez les patients présentant une méningite néoplasique, les paramètres pharmacocinétiques de DepoCyte® (75 mg), administré par voie intraventriculaire ou par ponction lombaire, suggèrent que l'exposition à la substance active dans les espaces ventriculaires ou lombaires est similaire quelle que soit la voie d'administration. De plus, comparée à la cytarabine libre, la formulation augmente la demi-vie biologique d'un facteur de 27 à 71 selon la voie d'administration et le compartiment considéré. Les concentrations de cytarabine encapsulée et les nombres des particules lipidiques dans lesquelles la cytarabine est encapsulée suivaient un schéma de distribution comparable. Il a été montré que les AUC de la cytarabine libre et encapsulée après une injection ventriculaire de DepoCyte® apparaissaient augmenter linéairement en fonction de l'augmentation de la dose, indiquant que la libération de cytarabine à partir de DepoCyte® et la pharmacocinétique de la cytarabine sont linéaires dans le LCR humain.

Distribution

Le taux de transfert de la cytarabine à partir du LCR vers le plasma est lent et la conversion en uracil-arabinoside (ara-U), métabolite inactif, dans le plasma est rapide. L'exposition systémique à la cytarabine a été déterminée comme étant négligeable après une administration intrathécale de 50 et 75 mg de DepoCyte®.

Biotransformation

La voie principale d'élimination de la cytarabine est son métabolisme en un composé inactif l'Ara-U, (1-β-D-arabinofuranosyluracile ou uracile arabinoside), suivi par une excrétion urinaire de l'Ara-U. Par contre, après une administration systémique de cytarabine, qui est rapidement métabolisée en Ara-U, la conversion en Ara-U dans le LCR est négligeable après une administration intrathécale, en raison d'une activité significativement plus faible de la cytidine-déaminase dans les tissus du SNC et du LCR. La clairance de la cytarabine dans le LCR est similaire au débit du LCR, 0,24 ml/min.

Élimination

La distribution et la clairance de la cytarabine et des composants phospholipidiques prédominants de la particule lipidique (DOPC) suite à une administration intrathécale de DepoCyte® ont été évaluées chez les rongeurs. La cytarabine et les DOPC radiomarqués ont été distribués rapidement partout dans l'axe cérébro-spinal. Plus de 90 % de la cytarabine étaient excrétés au jour 4 et 2,7 % supplémentaires dans les 21 jours. Les résultats suggèrent que les composants lipidiques subissent une hydrolyse et sont largement incorporés dans les tissus après dégradation dans l'espace intrathécal.

Données de sécurité précliniques

Une revue des données toxicologiques disponibles pour les constituants lipidiques (DOPC et DPPG) ou des phospholipides analogues à ceux dans DepoCyte®, indique que de tels lipides sont bien tolérés chez de nombreuses espèces animales même après administration pendant des périodes prolongées à des doses dans la gamme g/kg.

Les résultats des études de toxicité aiguë et subaiguë réalisées chez le singe ont suggéré que DepoCyte® intrathécal était toléré jusqu'à une dose de 10 mg (comparable à une dose de 100 mg chez l'être humain). Une inflammation légère à modérée des méninges de la moelle épinière et du cerveau et/ou une activation astrocytaire ont été observées chez les animaux recevant DepoCyte® par voie intrathécale. On a considéré que ces changements correspondaient aux effets toxiques des autres agents intrathécaux tels la cytarabine non encapsulée. Des changements analogues (généralement décrits comme minimes à légers) ont aussi été observés chez certains animaux recevant DepoFoam® seul (vésicules de DepoCyte® sans cytarabine) mais pas chez les animaux témoins recevant une solution de chlorure de sodium. Les études chez la souris, le rat et le chien ont montré que la cytarabine libre est hautement toxique pour le système hématopoïétique.

Aucune étude de carcinogénèse, de mutagénèse, ni de reproduction n'a été menée avec DepoCyte®. Le principe actif, la cytarabine, est mutagène *in vitro* et est clastogène *in vitro* (aberrations chromosomiques et échanges de chromatides soeurs dans les leucocytes humains) et *in vivo* (aberrations chromosomiques et échanges de chromatides soeurs dans la moelle osseuse des rongeurs, test du micronucleus chez la souris). La cytarabine a induit une transformation des cellules embryonnaires du hamster et des cellules H43 du rat *in vitro*. La cytarabine est clastogène sur les cellules en méiose ; une augmentation dose-dépendante des anomalies et des aberrations chromosomiques dans la tête des spermatozoïdes est apparue chez la souris sous cytarabine en intrapéritonéale (I.P.). Aucune étude évaluant l'impact de la cytarabine sur la fertilité n'est disponible dans la littérature. Puisque l'exposition systémique à la cytarabine libre est négligeable suite à un traitement intrathécal par DepoCyte®, le risque d'une altération de la fertilité est probablement faible.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Cholestérol
Trioléïne
Dioléate phosphatidylcholine (DOPC)
Dipalmitate phosphatidylglycérol (DPPG)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Incompatibilités

Aucune évaluation pharmacocinétique formelle sur les interactions médicamenteuses entre DepoCyte® et d'autres agents n'a été conduite. DepoCyte® ne doit pas être dilué ou mélangé avec d'autres produits médicamenteux, car une modification de la concentration ou du pH peut remettre en cause la stabilité des microparticules.

Durée de conservation

18 mois.

Après la première ouverture du flacon : d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'emploi sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 4 heures à une température comprise entre 18 et 22°C.

Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc de butyle à face en fluororésine, serti par une capsule flip-off en aluminium, contenant 50 mg de cytarabine dans 5 ml de suspension.

DepoCyte® est fourni dans des boîtes individuelles contenant chacune un flacon d'une dose unique.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de DepoCyte®

En raison de sa nature toxique, prendre des précautions spéciales pour manipuler DepoCyte®. Se référer aux "Précautions pour la manipulation et l'élimination de DepoCyte®" données ci-dessous.

Les flacons doivent être réchauffés à la température ambiante (18°C - 22°C) pendant un minimum de 30 minutes et être doucement renversés pour remettre en suspension les particules juste avant de prélever le médicament du flacon. Il faut éviter d'agiter intensément. Aucune autre dilution ou reconstitution n'est nécessaire.

Administration de DepoCyte®

DepoCyte® doit être administré par voie intrathécale uniquement.

DepoCyte® doit être prélevé du flacon immédiatement avant l'administration. Dans la mesure où il est en flacon à usage unique et ne contient pas de conservateur, le produit médicamenteux doit être utilisé dans les 4 heures suivant son prélèvement. Tout produit médicamenteux entamé ne doit pas être réutilisé. DepoCyte® ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux (voir rubrique « Incompatibilités »). La suspension ne doit pas être diluée.

Des filtres en ligne ne doivent pas être utilisés lors de l'administration de DepoCyte®. DepoCyte® est administré directement dans le LCR via un réservoir intraventriculaire ou via une injection directe dans le sac lombaire. DepoCyte® doit être injecté lentement sur une période de 1 à 5 minutes. Suite à une administration par ponction lombaire, il faut avertir le patient de rester allongé à plat pendant une heure. Les patients doivent être sous surveillance médicale afin de détecter les réactions toxiques immédiates.

La dexaméthasone doit être administrée à tous les patients à raison de 4 mg deux fois par jour par voie orale ou intraveineuse pendant 5 jours à partir du jour de l'injection de DepoCyte®.

Précautions pour la manipulation et l'élimination de DepoCyte®

Les recommandations de protection suivantes sont données en raison de la nature toxique de cette substance :

- le personnel médical doit être formé à la manipulation des agents anticancéreux ;
- le personnel masculin et féminin essayant de concevoir et les employées enceintes ne doivent pas travailler avec cette substance ;
- le personnel doit revêtir des vêtements de protection : lunettes de protection, blouses, gants et masques à usage unique ;
- un endroit désigné doit être réservé à la préparation (de préférence sous une hotte à flux d'air laminaire). La surface de travail doit être protégée par un plastique puis par un papier absorbant à usage unique ;
- tous les objets utilisés pendant l'administration ou le nettoyage doivent être placés dans des containers spéciaux à haut risque, destinés à être incinérés à haute température ;
- en cas de contact accidentel avec la peau, laver immédiatement les zones exposées avec de l'eau et du savon ;
- en cas de contact accidentel avec les muqueuses, traiter immédiatement les zones exposées avec de grandes quantités d'eau. Des soins médicaux doivent être assurés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pacira Limited
Wessex House
Marlow Road
Bourne End

Buckinghamshire
SL8 5SP
Royaume-Uni

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/187/001

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 juillet 2001
Date du renouvellement le plus récent : 11 juillet 2011

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2016.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Liste I

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris
Tel : 01 40 65 29 29

CIP : 564 928-3 ou 34009 564 928 3 1 : DepoCyte® 50 mg, suspension injectable – Boîte de 1 flacon

Agréé aux collectivités.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (JO 04/11/2005).

Tarif de responsabilité : 1579,375 € HT par UCD (3400892610504).

® : **DEPOCYTE** et **DEPOFOAM** sont des marques enregistrées.

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à l'organisation de la Visite Médicale. Les destinataires des fichiers sont les Laboratoires Mundipharma. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit d'accès et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez vous adresser à Mundipharma – Pharmacien Responsable.