

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DepoCyte 50 mg injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml suspensjon inneholder 10 mg cytarabin.
Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 50 mg cytarabin .

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Hvit til ”off-white” suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intratekal behandling av lymfomatøs meningitt. Slik behandling vil hos de fleste pasienter være en del av sykdommens symptomatiske lindring.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

DepoCyte skal kun administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutika.

Dosering

Barn

Sikkerhet og effektivitet hos barn under 18 år er ikke fastlagt. Data som for tiden er tilgjengelige er beskrevet i avsnitt 5.1, det kan imidlertid ikke gis noen anbefaling om dosering. DepoCyte anbefales ikke til bruk til barn og unge før ytterligere data er tilgjengelige.

Voksne og eldre

Til behandling av lymfomatøs meningitt er dosen for voksne 50 mg (en ampulle) og skal administreres intratekalt (lumbalpunktur eller intraventrikulært via et Ommaya-reservoar). Følgende injeksjons- og konsolideringsopplegg og vedlikeholdsterapi anbefales:

Induksjonsterapi: 50 mg administreres hver 14. dag for 2 doser (uke 1 og 3).

Konsolideringsterapi: 50 mg administreres hver 14. dag for 3 doser (uke 5, 7 og 9), etterfulgt av ytterligere en dose på 50 mg i uke 13.

Vedlikeholdsterapi: 50 mg administreres hver 28. dag for 4 doser (uke 17, 21, 25 og 29).

Administrasjonsmåte

DepoCyte skal administreres ved langsom injisering i løpet av 1-5 minutter direkte inn i cerebrospinalvæsken (CSF), enten via et intraventrikulært reservoar eller ved direkte injeksjon inn i lumbalsekken. Etter administrasjon via lumbalpunktur, anbefales det at pasienten ligger stille i en

time. Alle pasienter bør begynne med deksametason, 4 mg to ganger daglig, enten oralt eller intravenøst, i 5 dager og begynne på samme dagen som DepoCyte blir gitt.

DepoCyte må ikke administreres via andre administrasjonsveier.

DepoCyte må brukes slik den leveres, den må ikke fortennes (se pkt. 6.2).

Pasienter må observeres av legen for umiddelbare toksiske reaksjoner.

Hvis det utvikles nevrotoksisitet, må dosen reduseres til 25 mg. Hvis dette vedvarer, må behandling med DepoCyte seponeres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er oppført i avsnitt 6.1.

Pasienter med aktiv meningitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som får DepoCyte må samtidig behandles med kortikosteroider (f.eks. deksametason) for å lindre symptomene ved araknoiditt (se pkt. 4.8), som er en svært vanlig bivirkning.

Araknoiditt er et syndrom som primært manifesteres som kvalme, oppkast, hodepine og feber. Hvis tilstanden forblir ubehandlet, kan kjemisk araknoiditt være dødelig.

Pasienter må informeres om de forventede bivirkningene som hodepine, kvalme, oppkast og feber, og om tidlige tegn og symptomer på nevrotoksisitet. Man må legge vekt på viktigheten ved samtidig administrasjon av deksametason ved starten av hver behandlingssyklus med DepoCyte. Pasienter må bes om å ta kontakt med lege hvis de utvikler tegn eller symptomer på nevrotoksisitet, eller hvis oral deksametason ikke tolereres.

Cytarabin, når det administreres intratekalt, har blitt knyttet til kvalme, oppkast og alvorlig toksisitet på sentralnervesystemet som kan føre til permanente skader, deriblant blindhet, myelopati og annen nevrologisk toksisitet.

Administrasjon av DepoCyte i kombinasjon med andre nevrotoksiske kjemoterapeutika eller med kranial/spinal stråling kan øke faren for nevrotoksisitet.

Smittsom meningitt kan være assosiert med intratekal administrasjon. Hydrocefalus har også blitt rapportert, muligens fremskyndet av araknoiditt

Blokkering eller reduksjon av cerebrospinalvæske-strømmen kan føre til økt konsentrasjon av fritt cytarabin i cerebrospinalvæsken med økt fare for nevrotoksisitet. Som ved hver intratekal cytotoksisk behandling, skal behovet for vurdering av cerebrospinalvæske-strømmen overveies før behandling igangsettes.

Selv om betydelig systemisk eksponering ovenfor fritt cytarabin ikke forventes etter intratekal behandling, kan noen virkning på benmargsfunksjonen ikke utelukkes. Systemisk toksisitet pga. intravenøs administrasjon av cytarabin består primært av benmargshemmelse med leukopeni, trombocytopeni og anemi. Derfor anbefales det å overvåke det hematopoetiske systemet.

Anafylaktiske reaksjoner etter intravenøs administrasjon av fritt cytarabin er sjelden blitt rapportert.

Da DepoCytes partikler har omtrent samme størrelse og utseende som hvite blodlegemer, må man være spesielt forsiktig ved tolkning av cerebrospinalvæske-undersøkelser etter administrasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Definitive interaksjoner mellom DepoCyte gitt intratekalt og andre medisinske produkter er ikke fastslått.

Simultan administrasjon av DepoCyte med andre antineoplastiske midler administrert intratekalt, er ikke studert.

Intratekal koadministrasjon av cytarabin med andre cytotoksiske midler kan øke faren for nevrotoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Til tross for tilsynelatende lav risiko, må kvinner i fruktbar alder ikke gis behandling før graviditet er utelukket, og må rådes å bruke pålitelig prevensjonsmiddel.

Med tanke på cytarabins mutagene potensial, kan legemidlet fremkalle kromosomskade i menneskelige sædceller. Derfor må menn som får DepoCyte-behandling og deres partnere rådes til å bruke pålitelig prevensjonsmiddel.

Graviditet

Teratologi-studier hos dyr er ikke utført med DepoCyte og det finnes ikke tilstrekkelige og godt kontrollerte studier av gravide kvinner.

Cytarabin, som er virkestoffet i DepoCyte kan forårsake fosterskade hvis administrert systemisk under graviditet, særlig i første trimester. Ved intratekal administrasjon av DepoCyte er det imidlertid mindre bekymring for fosterskade, da den systemiske eksponeringen for cytarabin er minimal. Til tross for tilsynelatende lav risiko, må kvinner i fruktbar alder ikke gis behandling før graviditet er utelukket, og må rådes å bruke pålitelig prevensjonsmiddel.

Amming

Det er ikke kjent om cytarabin utskilles i morsmelken etter intratekal administrasjon. Den systemiske eksponeringen til fritt cytarabin etter intratekal behandling med DepoCyte var ubetydelig. På grunn av muligheten for utskilling i morsmelken og potensialet for alvorlige bivirkninger på barn som ammes, anbefales det at DepoCyte ikke brukes av kvinner som ammer.

Fruktbarhet

Fertilitetsstudier med tanke på å vurdere reproduktiv toksisitet for DepoCyte er ikke utført. Da systemisk eksponering for fritt cytarabin ved intratekal behandling med DepoCyte er svært lav, er det sannsynlig at risikoen for nedsatt fruktbarhet er lav (se avsnitt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sett noen form for påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner som uttrykkelig er tilknyttet virkningen av behandling med DepoCyte. På bakgrunn av rapporterte bivirkninger, bør pasienter likevel anbefales å ikke kjøre bil eller bruke maskiner under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

I Fase 1-4-studier er de vanligste rapporterte bivirkningene ved DepoCyte hodepine (23 %), araknoiditt (16 %), feber (14 %), svakhet (13 %), kvalme (13 %), oppkast (12 %), forvirring (11 %), diaré (11 %), trombocytopeni (10 %) og tretthet (6 %).

For Fase 1-4-studier av pasienter med lymfomatøs meningitt, som fikk enten DepoCyte eller cytarabin, er bivirkningene listet opp etter MedDRA organsystemklasse og etter hyppighet (Svært vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), uvanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjelden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjelden ($< 1/10000$)) i Tabell 1 under. Innenfor hver hyppighetsgruppe presenteres bivirkningen etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger som forekommer ved > 10 % av syklusene i en av behandlingsgruppene i Fase 1-4 studier av pasienter med lymfomatøs meningitt som fikk DepoCyte 50 mg (n = 151 sykluser) eller cytarabin (n = 99 sykluser)	
Sykdommer i blod og lymfesystem	
DepoCyte	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytopeni
Cytarabine	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytopeni
Nevrologiske reaksjoner	
DepoCyte	<i>Svært vanlige :</i> araknoiditt, forvirring, hodepine
Cytarabine	<i>Svært vanlige:</i> araknoiditts, hodepine <i>Vanlige:</i> forvirring
Gastrointestinale reaksjoner	
DepoCyte	<i>Svært vanlige:</i> diaré, oppkast, kvalme
Cytarabine	<i>Svært vanlige:</i> diaré, oppkast, kvalme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
DepoCyte	<i>Svært vanlige:</i> svakhet, feber <i>Vanlige:</i> tretthet
Cytarabine	<i>Svært vanlige:</i> svakhet, feber, tretthet

*Lengden på syklusene for behandling og induksjon var henholdsvis 2 og 4 uker, hvor pasienten fikk enten 1 dose DepoCyte eller 4 doser cytarabin. Cytarabin- og metotrexat-pasientene som ikke fullfører alle 4 dosene regnes som en fullstendig syklus. raksjon av en syklus

Nevrologiske lidelser.

DepoCyte kan potensielt forårsake alvorlig nevrologisk toksisitet.

Intratekal administrasjon av cytarabin kan forårsake myelopati (3 %) og annen nevrologisk toksisitet, som noen ganger kan føre til permanent nevrologisk skade. Etter intratekal administrasjon av DepoCyte er det rapportert alvorlig nevrologisk toksisitet, inkludert persisterende kramper (7 %), ekstrem søvnighet (3 %), hemiplegi (1 %), synsforstyrrelser, inkludert blindhet (1 %), døvhet (3 %) og pareser i kranialnervene (3 %). Symptomer og tegn på perifer nevropati som smerte (1 %), nummenhet (3 %), hypoestesi (2 %), svakhet (13 %) og nedsatt tarm- (3 %).og blærekontroll (inkontinens) (1 %) er også observert, og i noen tilfeller er denne kombinasjonen av tegn og symptomer rapportert som Cauda equina-syndrom (3 %).

Bivirkninger som muligens reflekterer nevrotoksitet er listet opp i tabell 2 etter MedDRA organsystemklasser og etter hyppighet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver hyppighetsgruppe presenteres bevirkningene i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger som muligens viser nevrotoksisitet i hos pasienter i Fase II, III og IV, som fikk DepoCyte 50 mg (n = 99 sykluser) eller cytarabin (n = 84 sykluser)	
Psykiatriske lidelser	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> søvnighet
Cytarabine	<i>Vanlig:</i> søvnighet
Nevrologiske lidelser	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> cauda equina syndrom, kramper, kranialnerveparese, hypoestesi, myelopati, parestesi, hemiplegic, nummenhet
Cytarabin	<i>Vanlig:</i> cauda equina syndrom, kramper, kranialnerveparese, hypoestesi, myelopati, parestesi, hemiplegic, nummenhet
Øyesykdommer	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> synsforstyrrelser, blindhet
Cytarabin	<i>Vanlig:</i> synsforstyrrelser, blindhet
Øre- og labyrintesykdommer	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> døvhhet
Cytarabin	<i>Vanlig:</i> døvhhet
Gastrointestinale sykdommer	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> forstyrrelser i tarmfunksjonen
Cytarabin	<i>Vanlig:</i> forstyrrelser i tarmfunksjonen
Nyre- og urinveissykdommer	
DepoCyte	<i>Vanlig:</i> urininkontinens
Cytarabin	<i>Vanlig:</i> urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
DepoCyte	<i>Svært vanlige:</i> svakhhet <i>Vanlig:</i> smerte
Cytarabin	<i>Svært vanlige:</i> svakhhet <i>Vanlig:</i> smerte

Alle pasienter som får DepoCyte bør samtidig behandles med deksametason for å lindre symptomer på araknoiditt. Toksiske effekter kan være relatert til en enkelt dose eller til kumulative doser. Da toksiske effekter kan forekomme når som helst under behandlingen (selv om de er hyppigst innen 5 dager etter administrasjon), bør pasienter som får DepoCyte therapy overvåkes kontinuerlig for utvikling av nevrotoksisitet. Dersom pasienten utvikler nevrotoksisitet, bør påfølgende doser av DepoCyte reduseres, og behandlingen bør avsluttes dersom toksisiteten vedvarer.

Araknoiditt, som er en svært vanlig bivirkning av DepoCyte, er et syndrom som viser seg ved flere bivirkninger. Insidensen av disse bivirkningene, som muligens skyldes menigeal irritasjon, er hodepine (24 %), kvalme (18 %), oppkast (17 %), feber (12 %), nakkestivhet (3 %), nakkesmerter (4 %), ryggsmarter (7 %), meningisme (<1 %), kramper (6 %), hydrocephalus (2 %) og CSF pleocytose med eller uten endret bevissthet (1 %). Tabell 3 under lister opp reaksjonene for pasientene som ble behandlet med DepoCyte, og for pasienter som ble behandlet med methotrexat og cytarabin i tillegg.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organsystemklasse og etter hyppighet: Svært vanlig ($\geq 1/10$); Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); og mindre vanlig ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$). Innenfor hver hyppighetsgruppe presenteres bivirkningene i rekkefølge etter synkende alvorlighet.

Tabell 3: Bivirkninger som muligens skyldes menigeal irritasjon hos Fase II, III og IV pasienter	
Nevrologiske sykdommer	
DepoCyte (n = 929 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> hodepine <i>Vanlige:</i> kramper, ervervet hydrocephalus, CSF pleocytose <i>Mindre vanlig:</i> meningisme
Methotrexat (n = 258 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> hodepine <i>Vanlige:</i> kramper, ervervet hydrocephalus, CSF pleocytose
Cytarabin (n = 99 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> hodepine <i>Vanlige:</i> kramper, meningisme
Gastrointestinale sykdommer	
DepoCyte (n = 929 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> kvalme, oppkast
Methotrexat (n = 258 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> kvalme, oppkast
Cytarabin (n = 99 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> kvalme, oppkast
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
DepoCyte (n = 929 sykluser)	<i>Vanlige:</i> ryggsmarter, nakkesmerter, nakkestivhet
Methotrexat (n = 258 sykluser)	<i>Vanlige:</i> ryggsmarter, nakkesmerter <i>Mindre vanlige:</i> nakkestivhet
Cytarabin (n = 99 sykluser)	<i>Vanlige:</i> ryggsmarter, nakkesmerter, nakkestivhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
DepoCyte (n = 929 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> feber
Methotrexat (n = 258 sykluser)	<i>Vanlige:</i> feber
Cytarabin (n = 99 sykluser)	<i>Svært vanlige:</i> feber

*Sykluslengden var 2 uker, hvor pasienten fikk behandling enten med 1 dose DepoCyte eller 4 doser cytarabin eller methotrexat. Cytarabin og methotrexat-pasienter som ikke fullførte alle 4 doser teller som en fraksjon av en syklus.

Undersøkelser

Forbigående stigning av CSF protein og hvite blodlegemer er observert hos pasienter etter administrasjon av DepoCyte, **og er også sett etter intratekal behandling med methotrexat eller cytarabin**. Disse reaksjonene er rapportert hovedsakelig fra erfaring etter markedsføringen med DepoCyte som spontane rapporter av enkelttilfeller. Fordi disse reaksjonene rapporteres fra en populasjon med ukjent størrelse, er det ikke mulig å beregne hyppigheten på en pålitelig måte.

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Det er viktig å melde mistenkte bivirkninger etter at markedsføringstillatelsen for legemidlet er gitt. Det gjør det mulig å fortsette å overvåke nytte/risiko-forholdet for legemidlet. Helsepersonell bes om å melde alle mistenkte bivirkninger gjennom **det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med DepoCyte. Overdosering med DepoCyte kan være assosiert med alvorlig araknoiditt, inkludert encefalopati.

I en tidlig ukontrollert undersøkelse uten deksametason profylakse, ble enkeltdoser på opp til 125 mg administrert. En pasient med en dose på 125 mg døde av encefalopati 36 timer etter å ha fått DepoCyte

intraventrikulært. Denne pasienten fikk imidlertid også simultan stråling av hele hjernen og hadde tidligere fått metotrexat intraventrikulært.

Det finnes ingen antidot for intratekal DepoCyte eller ukapslet cytarabin sluppet ut fra DepoCyte. Bytting av cerebrospinalvæske med isoton natriumkloridoppløsning, er utført i et tilfelle av intratekal overdosering med fritt cytarabin, og en slik prosedyre kan vurderes i tilfellet med overdosering av DepoCyte. Forvaltning av overdosering må rettes mot opprettholdelse av vitale funksjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Legemiddelgruppe: Antimetabolitter pyrimidin analoger, ATC kode L01BC01

Virkningsmekanisme

DepoCyte er en "sustained-release" (SR) formulering av cytarabin, utformet for direkte administrasjon i cerebrospinalvæskan.

Cytarabin er et cellesyklus-fasespesifikt antineoplastisk middel som kun påvirker celler under S-fasen av celledeling. Intracellulært omdannes cytarabin til cytarabin-5'-trifosfat (ara-CTP), som er den aktive metabolitten. Handlingsmekanismen er ikke fullstendig forstått, men det later til at ara-CTP primært virker ved å hemme DNA syntesen. Innlemmelse i DNA og RNA kan også bidra til cytarabin cytotoxiskitet. Cytarabin er cytotoxisk for en lang rekke pattedyrceller i kultur som forøker seg gjennom celledeling.

For cellesyklus-fasespesifikke antimetabolitter er varigheten av eksponeringen av neoplastiske celler til cytotoxiske konsentrasjoner viktig for å avgjøre effekten.

Farmakodynamiske effekter

In vitro undersøkelser, som gransket mer enn 60 cellelinjer, demonstrerte at median konsentrasjon av cytarabin resulterer i 50% veksthindring (IC_{50}), og var ca. 10 μ M (2,4 μ g/ml) i to dager med eksponering og 0,1 μ M (0,024 μ g/ml) i 6 dager med eksponering. Undersøkelsene viste også at mange faste tumorcellelinjer var mottagelige for cytarabin, spesielt etter lange perioder med eksponering til legemidlet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en klinisk undersøkelse ved mange sentre, med åpen etikett og aktiv kontroll, ble 35 pasienter med lymfomatøs meningitt (med ondartede celler funnet i CSF cytologi) randomisert til intratekal terapi, enten med DepoCyte (n=18) eller ukapslet cytarabin (n=17). I løpet av behandlingens induksjonsfase på 1 måned, ble 50 mg DepoCyte administrert intratekalt annenhver uke, og 50 mg ukapslet cytarabin to ganger i uken. For pasienter som ikke viste noen respons, ble protokollbehandlingen seponert etter 4 uker. Pasienter som viste respons (definert som clearing i CSF av ondartede celler der det ikke var noen progresjon av nevrologiske symptomer) fortsatte ved å få konsolidering og vedlikeholdsterapi i opp til 29 uker.

Det ble observert respons hos 13/18 (72%, 95% konfidensintervall: 47, 90) av DepoCyte-pasientene, kontra 3/17 (18% pasienter, 95% konfidensintervall: 4, 43) hos de med ukapslet cytarabin. Det ble observert en statistisk signifikant assosiasjon mellom behandling og respons (Fishers nøyaktige test p-verdi = 0,002). De fleste DepoCyte-pasientene fortsatte ut over induksjonsperioden og fikk ytterligere terapi. DepoCyte-pasientene fikk en median på 5 sykluser (doser) per pasient (en skala fra 1 til 10 doser), mens mediantiden for terapien var på 90 dager (en skala fra 1 til 207 dager).

Ingen statistisk signifikante differanser ble notert i sekundære sluttpunkter, som f.eks. responsens varighet, overlevelse uten progresjon, neurologiske tegn og symptomer, Karnofskys ytelsesstatus, livskvalitet og totale overlevelse. Median overlevelse uten progresjon (definert som tiden fram til neurologisk progresjon eller død) for alle behandlede pasienter var henholdsvis 77 kontra 48 dager for DepoCyte kontra uinkapslet cytarabin. Forholdet med pasienter i live etter 12 måneder var 24% for DepoCyte kontra 19% for ukapslet cytarabin.

Pediatrisk populasjon

I en åpen, ikke-komparativ studie med stigende dosering ble en intratekal dose på 35 mg fastsatt som maksimal tolerert dose hos 18 pediatriske pasienter (mellom 4 og 19 år) med leukemisk meningitt eller neoplastisk meningitt forårsaket av primær hjernesvulst.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Analyse av tilgjengelige farmakokinetiske data viser at etter intratekal administrasjon av DepoCyte hos pasienter, enten via lumbalsekken eller med intraventrikulært reservoar, ble topper med fritt cytarabin observert innen 5 timer i både ventrikel- og lumbalsekken. Disse toppene ble fulgt av en tofasert eliminasjonsprofil som består av først en skarp nedgang og påfølgende langsom nedgang, med en halveringstid i slutfasen på 100 til 263 timer over en doseskala 12,5 mg til 75 mg. På den annen side har intratekal administrasjon av 30 mg fritt cytarabin vist en tofasert cerebrospinalvæske konsentrasjonsprofil med en halveringstid i slutfasen på omtrent 3,4 timer.

Farmakokinetiske parametre for DepoCyte (75 mg) hos pasienter med neoplastisk meningitt, der legemidlet enten ble administrert intraventrikulært eller med lumbalpunktur, antyder at eksponering for virkestoffet i ventrikulær- eller lumbalkamrene er svært like uansett administrasjonsmåte. I tillegg, sammenlignet med fritt cytarabin, vil formuleringen øke den biologiske halveringstiden med en faktor på 27 til 71, avhengig av administrasjonsmåte og kammeret utprøvd. Konsentrasjoner med kapslet cytarabin og tellinger av lipidpartikler der cytarabin er kapslet inn fulgte et liknende fordelingsmønster. Yter under kurven (AUC) med fritt og innkapslet cytarabin etter ventrikulær injeksjon av DepoCyte, lot til å øke lineært med økt dose, noe som indikerte at frigivelsen av cytarabin fra DepoCyte og de farmakokinetiske egenskapene til cytarabin er lineær i cerebrospinalvæsken hos mennesker.

Distribusjon

Overføringshastigheten til cytarabin fra cerebrospinalvæsken til plasma er langsom og omdannelse til uracil arabinosid (ara-U), den inaktive metabolitten, i plasmaen er rask. Systemisk eksponering ovenfor cytarabin ble avgjort å være ubetydelig etter intratekal administrasjon av 50 mg og 75 mg DepoCyte.

Biotransformasjon

Den primære eliminasjonsruten til cytarabin er metabolisme til den inaktive sammensetningen ara-U, (1-β-D-arabinofuranosyluracil eller uracil arabinosid) etterfulgt av utskilling av ara-U i urinen. I motsetning til systemisk administrert cytarabin som raskt blir metabolisert til ara-U, er konverteringen til ara-U i cerebrospinalvæske ubetydelig etter intratekal administrasjon. Dette skyldes betydelig lavere cytidindeaminase-aktivitet i sentralnervesystemets vev og cerebrospinalvæsken. Hastigheten for clearance av cytarabin fra cerebrospinalvæsken er svært lik cerebrospinalvæskens bulkstrømningshastighet på 0,24 ml/min.

Eliminasjon

Fordeling og clearance av cytarabin og av den dominerende fosfolipid-komponenten til lipidpartikkelen (DOPC) etter intratekal administrasjon av DepoCyte, var vurdert i gnagere.

Radioaktive merker for cytarabin og DOPC ble distribuert raskt gjennom neuraxis. Mer enn 90% av cytarabin ble utskilt innen dag 4 og ytterligere 2,7% innen 21 dager. Resultatene antyder at lipid komponentene gjennomgår hydrolyse og er stort sett innlemmet i vevet etter nedbrytning i det intratekale rommet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En granskning av toksikologisk data tilgjengelig for bestanddelen lipider (DOPC og DPPG) eller fosfolipider som er svært lik de i DepoCyte, indikerer at slike lipider er godt tolerert av ulike dyrearter, selv når de administreres over lengre perioder med doser i g/kg skalaen.

Resultatene av akutt og subakutt toksisitetundersøkelser utført på aper, foreslo at intratekal DepoCyte ble tolerert i doser på opp til 10 mg (som kan sammenlignes med en dose på 100 g hos mennesker). Lett til moderat inflammasjon i meningene i ryggmarg og hjerne og/eller astrocytisk aktivering var observert i dyr som fikk intratekal DepoCyte. Disse endringene ble antatt å være konsekvent med de toksiske effektene av andre intratekale midler som f.eks. ukapslet cytarabin. Liknende endringer (vanligvis beskrevet som minimale til lette) ble også observert i noen dyr som bare fikk DepoFoam (DepoCyte vesikler uten cytarabin), men ikke hos kontrollerdyr som fikk natriumkloridoppløsning. Undersøkelser med mus, rotter og hunder har vist at fritt cytarabin er meget toksisk for det hematopoetiske systemet.

Det er ikke utført undersøkelser med DepoCyte med hensyn til karsinogene eller mutagene effekter, eller forringelse av fruktbarheten. Den aktive bestanddelen, cytarabin, var mutagen i *in vitro* tester og var clastogen *in vitro* (kromosomavvik og veksling av søsterkromatider i menneskelige leukocytter) og *in vivo* (kromosomavvik og veksling av søsterkromatider analyse i benmargen til rotter, analyse av mikrokjernen til mus). Cytarabin forårsaket transformasjon av hamster embryoceller og rotte H43 celler *in vitro*. Cytarabin var clastogen for meiotiske celler; en dose-avhengig økning i sædcelle-hode abnormiteter og kromosomavvik oppsto i mus som ble gitt intraperitoneal (i.p.) cytarabin. Ingen undersøkelser som vurderer virkningen av cytarabin på fruktbarheten er tilgjengelig. Da den systemiske eksponeringen til fritt cytarabin etter intratekal behandling med DepoCyte var ubetydelig, er faren for svekket fruktbarhet trolig liten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolesterol
Triolein
Di-oleoyl-fosfatidylkolin (DOPC)
Dipalmitoyl-fosfatidyl-glyserol (DPPG)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke utført formelle undersøkelser vedrørende farmakokinetiske interaksjoner mellom DepoCyte og andre midler. DepoCyte må ikke fortynnes eller blandes med andre legemidler, da eventuelle endringer i konsentrasjon eller pH kan virke inn på stabiliteten til mikropartiklene.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

Etter første anbrudd: fra mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold brukerens ansvar, og bør normalt ikke være lenger enn 4 timer ved 18 til 22 ° C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glassampulle , lukket med en fluororesin-belagt butylgummipropp og forseglet med avtakbar forsegling av aluminium, som inneholder 50 ml cytarabin i 5 ml suspensjon.

DepoCyte leveres i individuelle kartonger som hver inneholder en enkeltdoseampulle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forberedelse av DepoCyte.

Gitt at DepoCyte er toksisk av natur, bør man ta spesielle forholdsregler ved håndtering av DepoCyte. Se 'Forholdsregler for håndtering og destruksjon av DepoCyte' nedenfor.

Ampuller må varmes til romtemperatur (18 °C - 22 °C) i minst 30 minutter og vendes opp ned for å resuspendere partiklene umiddelbart før uttrekning fra ampullen. Sterk risting bør unngås. Ytterligere rekonstruksjon eller fortynning er ikke nødvendig.

Administrasjon av DepoCyte

DepoCyte må kun administreres via den intratekale ruten.

DepoCyte må trekkes ut av ampullen umiddelbart før administrasjon. Da den er en engangsampulle og ikke inneholder konserveringsmiddel, må legemidlet brukes innen 4 timer etter opptrekking fra ampullen. Ubrukt legemiddel må ikke brukes senere. DepoCyte må ikke blandes med andre legemidler (se pkt. 6.2). Suspensjonen skal ikke fortynnes.

Filtre må ikke brukes når man administrerer DepoCyte. DepoCyte administreres direkte inn i cerebrospinalvæsken via et intraventrikulært reservoar eller ved direkte injisering i lumbalsekken. DepoCyte må injiseres langsomt i løpet av 1-5 minutter. Etter administrasjon via lumbalpunktur, anbefales det at pasienten ligger stille en times tid.

Alle pasienter må starte med deksametason 4 mg to ganger daglig enten oralt eller intravenøst i 5 dager fra samme dag DepoCyte ble gitt.

Forholdsregler for håndtering og destruksjon av DepoCyte

Følgende beskyttende anbefalinger er gitt med tanke på dette stoffets giftige natur:

- Personalet må være opplært i god teknikk for håndtering av kreftlegemidler;
- Kvinnelige og mannlige ansatte som forsøker å unngå og kvinnelige ansatte som er gravide må ikke arbeide med substansen;
- Personalet må bruke beskyttende klær: vernebriller, frakk, engangshansker og –masker;
- Et avsatt område må brukes til forberedelse (helst under et laminært strømningsystem). Arbeidsoverflaten må beskyttes med absorberende engangspapir med plastbakside;
- Alle artikler brukt under administrasjon eller rengjøring, må legges i høyrisiko avfallsposer for å forbrennes ved høy temperatur;
- Ved eventuell tilfeldig kontakt med huden, bør eksponerte områder straks vaskes med såpe og vann;
- Ved eventuell tilfeldig kontakt med slimhinnene bør eksponerte områder straks behandles med rikelig utskylning med vann. Kontakt lege;

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal håndteres i samsvar med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/01/187/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 11. juli 2001
Dato for siste fornyelse: 11. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV VEDRØRENDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskriving (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV VEDRØRENDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringer.**

Innehaveren av markedsføringsautorisasjonen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringer for dette legemidlet i henhold til kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

- **Riskohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DepoCyte 50 mg injeksjonsvæske, suspensjon
Cytarabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 mg cytarabin (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: kolesterol, triolein, dioleoylfosfatidylkolin, dipalmitoylfosfatidyl-glyserol, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon
Et 5 ml hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intratekal bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/187/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DepoCyte 50 mg injeksjonsvæske, suspensjon
Cytarabin

Intratekal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml.

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

DepoCyte 50 mg injeksjonsvæske, suspensjon
Cytarabin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller helsepersonell .
- Ta kontakt med legen hvis du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DepoCyte er, og hva det brukes mot.
2. Hva du må vite før du får DepoCyte.
3. Hvordan du blir behandlet med DepoCyte
4. Mulige bivirkninger.
5. Hvordan du oppbevarer DepoCyte
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon.

1. Hva DepoCyte er og hva det brukes mot

DepoCyte brukes til behandling av lymfomatøs meningitt.

Lymfomatøs meningitt er en tilstand hvor tumorceller har trengt inn i væsken eller membranene som omgir hjernen og ryggmargen.

DepoCyte brukes hos voksne til å drepe lymfomatøse tumorceller.

2. Hva du må vite før du bruker DepoCyte

DepoCyte skal ikke gis

- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor cytarabin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (se avsnitt 6).
- Hvis du har en infeksjon i hjernehindene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er rapportert alvorlige neurologiske bivirkninger ved bruk av DepoCyte. Symptomene har omfattet virkning på nervesystemet (f.eks kramper, smerte, nummenhet eller prikking, blindhet eller synsforstyrrelser). Din lege vil kontrollere deg regelmessig for slike symptomer.

Pass på at du tar eventuelle deksametasontabletter du har fått forskrevet som anvist, da disse vil redusere risikoen for bivirkninger forårsaket av DepoCyte.

Dersom dine bivirkninger blir verre, eller du merker nye bivirkninger, si fra til din lege.

Andre legemidler og DepoCyte

Rådfør deg med lege eller helsepersonell dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

DepoCyte må ikke gis til gravide kvinner fordi det kan være skadelig for det ufødte barnet. Derfor må kvinner i fertil alder bruke pålitelig prevensjonsmiddel for å unngå graviditet mens de blir behandlet med DepoCyte.

Menn som får DepoCyte-behandling må bruke pålitelig prevensjonsmiddel.

Kvinner må ikke amme under behandlingen, fordi DepoCyte kan gå over i morsmelken.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil under behandlingen.. Bruk ikke verktøy eller maskiner mens du er under behandling.

3. Hvordan du blir behandlet med DepoCyte

En kvalifisert lege med erfaring i behandling av kreft, vil injisere DepoCyte i spinalvæsken eller lumbalsekken. DepoCyte må ikke administreres på andre måter. Injeksjoner gis langsomt i løpet av noen få minutter og du vil bli bedt om å ligge stille i en time etterpå.

Du vil også bli gitt deksametason, normalt som tablett, men muligens intravenøst i 5 dager etter at du har fått hver dose med DepoCyte. Dette er for å redusere eventuelle bivirkninger som kan oppstå.

Før bruk av DepoCyte, må hetteglasset varmes til romtemperatur (18 °C – 22 °C) i minst 30 minutter. Umiddelbart før DepoCyte trekkes opp, bør hetteglasset snus forsiktig for å blande partiklene jevnt. Det må ikke ristes kraftig.

Det må tas adekvate forholdsregler ved håndtering og administrasjon av cytostatika (korrekt håndteringsmetode, bruk av et tilordnet område, vernetøy, prosedyrer for å hindre risiko for kontaminering). Personale som er gravide eller som forsøker å bli gravide (menn eller kvinner) må ikke arbeide med DepoCyte. I tilfelle utilsiktet kontakt med slimhinner, behandle umiddelbart med rikelig skylling med vann, kontakt lege.

DepoCyte må trekkes opp fra hetteglasset umiddelbart før administrasjon. Legemidlet må brukes innen 4 timer etter at det er trukket opp fra hetteglasset. Ubrukt legemiddel må kastes og ikke brukes senere. DepoCyte må ikke blandes med andre legemidler. Det må ikke brukes intravenøse filtre ved administrering av DepoCyte.

DepoCyte må brukes slik det leveres uten ytterligere fortykning. Dose for voksne er 50 mg (en ampulle med DepoCyte).

Til behandling av lymfomatøs meningitt, blir DepoCyte gitt i samsvar med følgende plan:

Første behandling: en ampulle med DepoCyte (50 mg) administreres hver 14. dag for 2 doser (uke 1 og 3).

Følgende behandling: en ampulle med DepoCyte (50 mg) administreres hver 14. dag for 3 doser (uke 5, 7 og 9), etterfulgt av ytterligere en dose på 50 mg i uke 13.

Vedlikeholdsbehandling: en ampulle med DepoCyte (50 mg) administreres hver 28. dag for 4 doser (uke 17, 21, 25 og 29)

Dersom du får for mye DepoCyte

Den anbefalte dosen vil bli gitt av legen etter behov. Det finnes ikke noen antidot for DepoCyte. Behandling ved overdose må rettes mot opprettholdelse av vitale funksjoner.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå etter hver injeksjon og normalt innen de fem første dagene.

Din lege vil diskutere disse med deg og forklare deg om potensiell risiko og fordel ved behandlingen.

Hyppigheten av mulige bivirkninger som er listet opp nedenfor benytter følgende konvensjon: svært vanlige (påvirker mer enn 1 av 10 brukere), vanlige (påvirker 1 til 10 av 100 brukere), mindre vanlige (påvirker 1 til 10 av 1000), sjeldne (påvirker 1 til 10 av 10000), svært sjeldne (påvirker mindre enn 1 av 10000 brukere), ukjent (hyppigheten kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Alvorligheten av bivirkningene av DepoCyte kan økes dersom DepoCyte gis sammen med andre kjemoterapeutiske midler.

Si fra til helsepersonell som overvåker deg i løpet av denne tiden, hvis du plages av:

Svært vanlige (oppleves av mer enn 1 av 10 pasienter)

- Kvalme og/eller oppkast
- Svakhet
- Forvirring
- Feber
- Hodepine
- Svimmelhet
- Skjelving

Vanlige (oppleves av færre enn 1 av 10, men mer enn 1 av 100 pasienter)

- Ryggsmerter
- Kramper
- Nakkesmerter
- Nakkestivhet eller -ubøyelighet
- Infeksjon i hjernebarken
- Tretthet
- Smerte, nummenhet eller prikking (stikkende følelser)
- Blindhet og andre visuelle forstyrrelser
- Hørseltap
- Vedvarende eller ekstrem søvnighet
- Delvis lammelse

Kontakt lege eller helsepersonell dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding om bivirkninger

Hvis du får bivirkninger, kan du snakke med legen eller sykepleieren. Dette gjelder alle mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde om bivirkninger direkte gjennom det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V. Ved å melde bivirkninger kan du bidra til å gi mer informasjon om sikkerheten for dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DepoCyte

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på ampullen etter EXP. Utløpsdatoen viser til den siste dagen i måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

DepoCyte må brukes så snart som mulig etter anbrudd og som normalt innen 4 timer (lagres ved 18-22 °C).

DepoCyte er en steril, hvit til off-white suspensjon. Du må ikke bruke dette legemidlet dersom du legger merke til alvorlig misfarging, endret utseende eller defekt emballasje.

Ikke kast legemidler i avløpsvannet. DepoCyte inneholder cytarabin og må kasseres i henhold til lokale bestemmelser.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av DepoCyte

- Virkestoffet er cytarabin. En ml suspensjon inneholder 10 mg cytarabin. Hvert 5 ml hetteglass inneholder 50 mg cytarabin.
- Andre innholdsstoffer er kolesterol, triolein, dioleoylfosfatidylkolin, dipalmitoylfosfatidylglyserol, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan DepoCyte ser ut og innholdet i pakningen

DepoCyte er en hvit til ”off-white”injeksjonsvæske, suspensjon og leveres i et hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 5 ml suspensjon for en enkel injeksjon. Hver pakke inneholder et enkelt hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
Representative Office CZ
Tel : +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Danmark

Norpharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
norpharma@norpharma.dk

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Medis, d.o.o.
Információs vonal: +36 2 380 1028
info@medis.si

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063802
oncologymedinfo@napp.co.uk

Ísland

Norpharma A/S
Tel: +45 45 17 48 00
norpharma@norpharma.dk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: + 39.02.76001616
medicalinformation@mundipharma.it

Κύπρος

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

Latvija

Institute of Innovative Biomedical Technology
Tel: +371 7 800810
office@akd.apollo.lv

Portugal

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

România

Mundipharma Medical GmbH
Tel: +40(21) 410 10 49
office@mundipharma.ro

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: 05/2015

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.