

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DepoCyte 50 mg injektionsvätska, suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml suspension innehåller 10 mg cytarabin.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg cytarabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Suspension för injektion.

Vit till benvit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Intratekal behandling av lymfomatös meningit. Hos en majoritet av patienterna kommer en sådan behandling att vara en del av den symptomatiska lindringen av sjukdomen.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

DepoCyte bör endast administreras av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### Dosering

##### *Barn och ungdomar*

Säkerheten och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. DepoCyte rekommenderas inte för användning till barn eller ungdomar förrän ytterligare data blir tillgängliga.

##### *Vuxna och äldre*

För behandling av lymfomatös meningit är dosen för vuxna 50 mg (en injektionsflaska) givet intratekalt (lumbal eller intraventrikulär punktion via en Ommaya-behållare). Följande behandlingsschema med inledande, understödjande och underhållsbehandling rekommenderas.

Inledande behandling: 50 mg ges 2 gånger med 14 dagars mellanrum (vecka 1 och 3).

Understödjande behandling: 50 mg ges med upprepning var 14:e dag i 3 omgångar (vecka 5, 7 och 9) följt av ytterligare en dos på 50 mg vecka 13.

Underhållsbehandling: 50 mg med upprepning var 28:e dag i 4 omgångar (vecka 17, 21, 25 och 29).

## Administreringsätt

DepoCyte skall ges genom långsam injektion under en period på 1-5 minuter direkt i cerebrospinalvätskan (CSF) antingen via en intraventrikulär behållare eller genom direkt injektion i lumbalsäcken. Efter lumbalpunktion rekommenderas att patienten instrueras att ligga ned under en timme. Alla patienter skall ges dexametason 4 mg antingen oralt eller intravenöst två gånger om dagen i 5 dagar med början den dag DepoCyte injiceras.

DepoCyte får ej tillföras med något annat administreringsätt.

DepoCyte måste användas som det tillhandahålls; det får inte spädas (se avsnitt 6.2).

Patienter bör hållas under läkarobservation för att upptäcka tidiga toxiska reaktioner.

Om neurotoxicitet utvecklas, skall dosen minskas till 25 mg. Om den består, skall behandlingen med DepoCyte avbrytas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med aktiv hjärnhinneinfektion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienter som får DepoCyte skall samtidigt behandlas med kortikosteroider (t.ex. dexametason) för att mildra symptomen på araknoidit (se avsnitt 4.8), vilken är en mycket vanlig biverkning.

Araknoidit är ett syndrom som visar sig huvudsakligen i form av illamående, kräkningar, huvudvärk och feber. Kemisk araknoidit kan vara dödlig om den lämnas obehandlad.

Patienterna skall informeras om de förväntade biverkningarna huvudvärk, illamående, kräkningar och feber och om tidiga tecken och symptom på neurotoxicitet. Vikten av samtidig behandling med dexametason skall betonas vid inledandet av varje behandlingscykel med DepoCyte. Patienterna skall ges instruktion om att söka medicinsk hjälp om tecken eller symptom på neurotoxicitet utvecklas, eller om oralt given dexametason inte tolereras väl.

Cytarabin, intratekalt administrerat, har satts i samband med illamående, kräkningar och allvarlig toxisk påverkan på centrala nervsystemet, vilken kan leda till bestående skador såsom blindhet, myelopati och annan neurologisk toxicitet.

Administrering av DepoCyte i kombination med andra neurotoxiska kemoterapeutika eller i kombination med bestrålning av huvud och/eller ryggmärg kan öka risken för neurotoxicitet.

Infektiös meningit kan eventuellt ha samband med intratekal administrering. Hydrocefalus har också rapporterats, eventuellt påskyndad av araknoidit.

Blockering eller reduktion av cerebrospinalvätskans flöde kan ge upphov till ökad koncentration av fritt cytarabin i cerebrospinalvätskan med ökad risk för neurotoxicitet. Därför skall, som vid all intratekal cytotoxisk behandling, behovet för bedömning av cerebrospinalvätskeflödet beaktas innan behandlingen påbörjas.

Även om en signifikant systemisk påverkan av fritt cytarabin inte kan förväntas efter intratekal behandling, kan en viss effekt på benmärgsfunktionen inte uteslutas. Systemisk toxicitet efter intravenös administrering av cytarabin består huvudsakligen av benmärgssuppression med leukopeni, trombocytopeni och anemi. Därför tillråds kontroll av det hematopoetiska systemet.

Anafylaktiska reaktioner efter intravenös administrering av fritt cytarabin är sällsynta.

Vid undersökning av cerebrospinalvätskan efter behandling bör observeras att DepoCyte-partiklarna liknar vita blodkroppar i storlek och utseende.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga definitiva interaktioner mellan intratekalt administrerad DepoCyte och andra läkemedelsprodukter har fastställts.

Samtidig administrering av DepoCyte och andra antineoplastiska ämnen givna intratekalt har inte studerats.

Samtidig intratekal administrering av cytarabin och andra cytotoxiska ämnen kan öka risken för neurotoxicitet.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Trots den uppenbarligen låga risken bör kvinnor som kan vara gravida inte behandlas förrän graviditet kan uteslutas och de skall rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

På grund av att cytarabin har en mutagen potential som kan inducera kromosomskador i humana spermatozoer skall män som står på DepoCyte-behandling och deras partner rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

##### Graviditet

Teratologiska djurstudier har inte utförts med DepoCyte och det finns inga adekvata och väl kontrollerade studier med gravida kvinnor.

Cytarabin, den aktiva beståndsdel i DepoCyte, kan orsaka skada på fostret om det ges systemiskt under graviditeten, främst under den första trimestern. Oron för fosterskada efter intratekal administrering av DepoCyte är dock svag, eftersom systemisk exponering för cytarabin är försumbar. Trots den uppenbarligen låga risken bör kvinnor som kan vara gravida inte behandlas förrän graviditet kan uteslutas och de skall rådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

##### Amning

Det är inte känt om cytarabin utsöndras i modersmjölk efter intratekal behandling. Den systemiska exponeringen av fritt cytarabin efter intratekal behandling med DepoCyte var försumbar. P.g.a. möjlig utsöndring i human mjölk och risken för allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn, rekommenderas inte DepoCyte för ammande kvinnor.

##### Fertilitet

Fertilitetsstudier för utvärdering av DepoCytes reproduktionstoxicitet har inte utförts. Eftersom systemisk exponering för fritt cytarabin efter intratekal behandling med DepoCyte är försumbar är risken för nedsatt fertilitet sannolikt låg (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga rapporter som uttryckligen berör effekterna av DepoCyte-behandling på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Med tanke på de rapporterade biverkningarna bör patienter emellertid rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandling.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna associerade med DepoCyte under fas I-IV av de kliniska prövningarna var huvudvärk (23 %), araknoidit (16 %), pyrexia (14 %), svaghet (13 %), illamående (13 %), kräkningar (12 %), förvirring (11 %), diarré (11 %), trombocytopeni (10 %) och trötthet (6 %).

Biverkningarna under kliniska prövningar fas I-IV av patienter med lymfomatös meningit som fick antingen DepoCyte eller cytarabin anges enligt MedDRAs organsystemklass och frekvensindelning (Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )), i tabell 1 nedan. Inom varje frekvensintervall anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 1. Biverkningar som förekom i &gt;10 % av behandlingscyklerna i någon av behandlingsgrupperna under fas I-IV hos prövningspatienterna med lymfomatös meningit som fick DepoCyte 50 mg (n = 151 behandlingscykler) eller cytarabin (n = 99 behandlingscykler)</b>	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
DepoCyte	<i>Mycket vanliga:</i> trombocytopeni
Cytarabin	<i>Mycket vanliga:</i> trombocytopeni
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
DepoCyte	<i>Mycket vanliga:</i> araknoidit, förvirring, huvudvärk
Cytarabin	<i>Mycket vanliga:</i> araknoidit, huvudvärk <i>Vanliga:</i> förvirring
<b>Magtarmkanalen</b>	
DepoCyte	<i>Mycket vanliga:</i> diarré, kräkningar, illamående
Cytarabin	<i>Mycket vanliga:</i> diarré, kräkningar, illamående
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
DepoCyte	<i>Mycket vanliga:</i> svaghet, pyrexia <i>Vanliga:</i> trötthet
Cytarabin	<i>Mycket vanliga:</i> svaghet, pyrexia, trötthet

\*Induktions- och underhållscyklerna varade i två respektive fyra veckor under vilka patienten erhöll antingen en dos DepoCyte eller fyra doser cytarabin. Cytarabinpatienter som inte fullbordat alla fyra doserna i en cykel räknas som en fullständig cykel.

#### Centrala och perifera nervsystemet

DepoCyte kan orsaka allvarlig neurologisk toxicitet.

Intratekal administrering av cytarabin kan orsaka myelopati (3 %) och annan neurologisk toxicitet, vilket ibland leder till bestående neurologiskt bortfallssymtom. Allvarlig toxicitet i centrala nervsystemet, inklusive ihållande konvulsioner (7 %), extrem somnolens (3 %), hemiplegi (1 %), synrubbingar inklusive blindhet (1 %), dövhet (3 %) och kranialnervspareser (3 %) har rapporterats efter intratekal administrering av DepoCyte. Symptom och tecken på perifer neuropati, såsom smärta (1 %), domning (3 %), parestesi (3 %), hypoestesi (2 %), svaghet (13 %) och försämrade tarm- (3 %) och blåskontroll (inkontinens) (1 %) har också observerats. I vissa fall har denna kombination av neurologiska tecken och symptom rapporterats som cauda equina-syndrom (3 %).

Biverkningar som eventuellt återspeglar neurotoxicitet listas i tabell 2 enligt MedDRAs organsystemklass och frekvensindelning: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ). Inom varje frekvensintervall anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 2: Biverkningar som eventuellt återspeglar neurotoxicitet hos patienter under fas II, III och IV som erhållit DepoCyte 50 mg (n = 99 behandlingscykler) eller cytarabin (n = 84 behandlingscykler)</b>	
<b>Psykiska störningar</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : somnolens
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : somnolens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : cauda equina-syndrom, konvulsioner, kranialnervspareser, hypoestesi, myelopati, parestesi, hemiplegi, domning
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : cauda equina-syndrom, konvulsioner, kranialnervspareser, hypoestesi, myelopati, parestesi, hemiplegi, domning
<b>Ögon</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : synrubbningar, blindhet
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : synrubbningar, blindhet
<b>Öron och balansorgan</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : dövhet
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : dövhet
<b>Magtarmkanalen</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : försämrad tarmkontroll
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : försämrad tarmkontroll
<b>Njurar och urinvägar</b>	
DepoCyte	<i>Vanliga</i> : urininkontinens
Cytarabin	<i>Vanliga</i> : urininkontinens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
DepoCyte	<i>Mycket vanliga</i> : svaghet <i>Vanliga</i> : smärta
Cytarabin	<i>Mycket vanliga</i> : svaghet <i>Vanliga</i> : smärta

Alla patienter som får DepoCyte skall samtidigt behandlas med dexametason för att mildra symptomen på araknoidit. Toxiska effekter kan uppstå efter endosbehandling eller efter kumulativa doser. Eftersom toxiska effekter kan uppstå när som helst under behandlingen (även om de är vanligast inom 5 dagar efter administrering), skall patienter som ges DepoCyte-behandling övervakas kontinuerligt med avseende på utveckling av neurotoxicitet. Om patienten utvecklar neurotoxicitet skall efterföljande DepoCyte-doser minskas och behandlingen avbrytas om toxiciteten består.

Araknoidit, en mycket vanlig biverkning associerad med DepoCyte, är ett syndrom som utgörs av flera olika biverkningar. Incidensen av dessa biverkningar, som eventuellt återspeglar meningeal irritation, är huvudvärk (24 %), illamående (18 %), kräkningar (17 %), pyrexia (12 %), nackstelhet (3 %), nacksmärta (4 %), ryggsmärta (7 %), meningism ( $< 1$  %), konvulsioner (6 %), hydrocephalus (2 %) samt pleocytos i cerebrospinalvätskan med eller utan förändring av medvetandegrad (1 %). I tabell 3 nedan redovisas dessa reaktioner för patienter behandlade med DepoCyte och även för patienter behandlade med metotrexat och cytarabin.

Biverkningarna listas enligt MedDRAs organsystemklass och frekvensindelning: Mycket vanliga

( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ). Inom varje frekvensintervall anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 3: Biverkningar som eventuellt återspeglar meningeal irritation hos patienter under fas II, III och IV</b>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
DepoCyte (n = 929 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : huvudvärk <i>Vanliga</i> : konvulsioner, förvärvad hydrocephalus, pleocytos i cerebrospinalvätskan <i>Mindre vanliga</i> : meningism
Metotrexat (n = 258 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : huvudvärk <i>Vanliga</i> : konvulsioner, förvärvad hydrocephalus, meningism
Cytarabin (n = 99 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : huvudvärk <i>Vanliga</i> : konvulsioner, meningism
<b>Magtarmkanalen</b>	
DepoCyte (n = 929 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : kräkningar, illamående
Metotrexat (n = 258 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : kräkningar, illamående
Cytarabin (n = 99 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : kräkningar, illamående
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	
DepoCyte (n = 929 behandlingscykler)	<i>Vanliga</i> : ryggsmärta, nacksmärta, nackstelhet
Metotrexat (n = 258 behandlingscykler)	<i>Vanliga</i> : ryggsmärta, nacksmärta <i>Mindre vanliga</i> : nackstelhet
Cytarabin (n = 99 behandlingscykler)	<i>Vanliga</i> : ryggsmärta, nacksmärta, nackstelhet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
DepoCyte (n = 929 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : pyrexia
Metotrexat (n = 258 behandlingscykler)	<i>Vanliga</i> : pyrexia
Cytarabin (n = 99 behandlingscykler)	<i>Mycket vanliga</i> : pyrexia

\*Cykellängden var två veckor under vilka patienten erhöll antingen en dos DepoCyte eller fyra doser cytarabin eller metotrexat. Cytarabin- och metotrexatpatienter som inte fullbordade alla fyra doserna räknas som en del av en cykel.

## Studier

Övergående stegringar av cerebrospinalvätskans protein och vita blodkroppar har också observerats hos patienter efter DepoCyte-administrering, liksom även efter intratekal behandling med metotrexat eller cytarabin. Dessa reaktioner har huvudsakligen rapporterats vid erfarenheter efter marknadsföring av DepoCyte, i form av spontana fallrapporter. Eftersom dessa reaktioner rapporteras från en population av obestämmd storlek kan någon tillförlitlig frekvens inte bestämmas.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med DepoCyte har rapporterats. En överdos med DepoCyte kan eventuellt sättas i samband med allvarlig araknoidit inklusive encefalopati.

I en tidig okontrollerad studie utan dexametasonprofylax gavs engångsdoser i upp till 125 mg. En patient, som gavs 125 mg, dog av encefalopati 36 timmar efter att ha fått DepoCyte intraventrikulärt.

Denna patient fick emellertid samtidig strålningsbehandling av hela hjärnan och hade tidigare fått metotrexat intraventrikulärt.

Det finns ingen antidot mot intratekalt tillfört DepoCyte eller oinkapslat cytarabin som frigjorts från DepoCyte. Utbyte av cerebrospinalvätska med isoton natriumkloridlösning har prövats i fall med intratekal överdos av fritt cytarabin och en sådan metod kan övervägas i fall av överdosering av DepoCyte. Behandling av överdosering bör inriktas på att upprätthålla vitala funktioner.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimetaboliter (pyrimidinanaloger) ATC-kod L01BC01

#### Verkningsmekanism

DepoCyte är en depotberedning av cytarabin avsedd för direkt administrering i cerebrospinalvätskan (CSF).

Cytarabin är ett cellcykelfas-specifikt antineoplastiskt ämne som påverkar celler endast under S-fasen av celledelningen. Intracellulärt omvandlas cytarabin till cytarabine-5'-triphosphate (ara-CTP) som är den aktiva metaboliten. Mekanismen är ej helt känd, men det verkar som om ara-CTP verkar huvudsakligen genom hämning av DNA-syntes. Inkorporering i DNA och RNA kan också bidra till cytarabins toxicitet. Cytarabin är toxiskt för kulturer av en stor mängd proliferativa mammalieceller.

För cellcykelfasspecifika antimetaboliter är exponeringsvaraktigheten av neoplastiska celler för cytotoxiska koncentrationer en viktig avgörande faktor för effektivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

I *in vitro* studier, i vilka mer än 60 cellinjer undersökts, visades att medianvärdet för den cytarabin-koncentration som resulterade i 50% tillväxtshämning ( $IC_{50}$ ) var ungefär 10  $\mu$ M (2,4  $\mu$ g/ml) vid två dagars exponering och 0,1  $\mu$ M (0,024  $\mu$ g/ml) vid 6 dagars exponering. Försöken visade också att många cellinjer från solida tumörer var mottagliga för cytarabinbehandling, speciellt efter exponering under längre perioder för cytarabin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I en öppen aktivt kontrollerad multicenter klinisk studie randomiserades 35 patienter med lymfomatös meningit (med maligna celler i CSF cytologi) till intratekal behandling med antingen DepoCyte (n=18) eller oinkapslat cytarabin (n=17). Under den första månaden, under den inledande fasen av behandlingen, gavs DepoCyte intratekalt som 50 mg varannan vecka och oinkapslat cytarabin som 50 mg 2 gånger per vecka. För patienter som inte svarade avbröts behandlingen efter 4 veckor. Patienter som svarade (definierat som upplärning av maligna celler i CSF, i frånvaro av progress av neurologiska symptom) gick vidare och erhöll understödande samt underhållsbehandling i upp till 29 veckor.

Respons observerades i 13/18 (72%, 95% konfidensintervall: 47, 90) i gruppen DepoCyte-patienter mot 3/17 (18% patienter, 95% konfidensintervall: 4, 43) i gruppen för oinkapslat cytarabin. Ett statistiskt signifikant samband mellan behandling och respons observerades (Fisher's exakta test p-värde =0,002). Majoriteten av DepoCyte-patienterna övergick efter den inledande behandlingen till att få tilläggsbehandling. DepoCyte-patienterna erhöll en median av 5 cykler (doser) per patient (intervall 1 till 10 doser) med en medianbehandlingstid på 90 dagar (intervall 1 till 207 dagar).



Inga statistiskt signifikanta skillnader noterades i sekundära endpoints så som duration av respons, progressfri överlevnad, neurologiska tecken och symptom, Karnofsky performance status, livskvalitet samt total överlevnad. Median progressfri överlevnad (definierad som tid till neurologisk progression eller död) för samtliga behandlade patienter var 77 för DepoCyte respektive 48 dagar för oinkapslat cytarabin ( $p=0,1038$ ). Proportionen för överlevande patienter vid 12 månader var 24% för DepoCyte mot 19% för oinkapslat cytarabin.

### Pediatrik population

I en öppen, icke-jämförande doseskaleringsstudie på 18 barn- och ungdomspatienter (4 till 19 år) med leukemisk meningit eller neoplastisk meningit orsakad av primär hjärntumör har en intratekal dos av 35 mg identifierats som den högsta tolererade dosen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Analys av tillgängliga farmakokinetiska data visar att efter intratekal administrering av DepoCyte till patienter, antingen via lumbalsäcken eller via intraventrikulär reservoar, observerades toppar av fritt cytarabin inom 5 timmar både i ventrikulära och lumbala rummet. Topparna följdes av en bifasisk eliminationsprofil bestående av en initial brant nedgång och en därefter följande långsam nedgång med en terminal halveringstid på 100 till 263 timmar i dosintervallet 12,5 mg till 75 mg. I motsats till detta har intratekal administrering av 30 mg fritt cytarabin visat en bifasisk CSF-koncentrationsprofil med en terminal halveringstid på omkring 3,4 timmar.

Farmakokinetiska parametrar för DepoCyte (75 mg) hos patienter med neoplastisk meningit, hos vilka läkemedelsprodukten administrerades antingen intraventrikulärt eller med lumbal punktion, antyder att exponering för den aktiva substansen i ventrikulära eller lumbala utrymmen är likartad oavsett administreringsväg. Dessutom ökar denna formulering, jämfört med fritt cytarabin, den biologiska halveringstiden med en faktor om 27 till 71 beroende på administreringsväg och i vilket kompartiment provet tagits. Koncentrationen av inkapslat cytarabin och räkning av lipidpartiklar i vilka cytarabin är inkapslat följde ett liknande distributionsmönster. AUC för fritt och inkapslat cytarabin efter ventrikulär injektion av DepoCyte verkade öka linjärt med ökande dos, indikerande att frisättning av cytarabin från DepoCyte och farmakokinetiken för cytarabin är linjär i human CSF.

### Distribution

Överföringen av cytarabin från CSF till plasma är långsam och omvandlingen till uracilarabinosid (ara-U), den inaktiva metaboliten, i plasma är snabb. Systemisk exponering av cytarabin bedömdes vara försumbar efter intratekal administrering av 50 mg och 75 mg DepoCyte.

### Biotransformering

Den huvudsakliga eliminationsvägen för cytarabin är metabolisering till den inaktiva föreningen ara-U, (1- $\beta$ -D-arabinofuranosyluracil eller uracilarabinosid) följt av utsöndring via urinen av ara-U. I kontrast till systemiskt administrerad cytarabin, som snabbt metaboliseras till ara-U, är omvandlingen till ara-U i CSF försumbar efter intratekal administrering på grund av den betydligt lägre cytidindeaminasaktiviteten i CNS-vävnad och CSF. Eliminationshastigheten för cytarabin är jämförbar med den för CSF bulk flow, nämligen 0,24 ml/min.

## Eliminering

Distribution och elimination av cytarabin och av huvudkomponenten fosfolipid i lipidpartikeln (DOPC) har utvärderats hos gnagare efter intratekal administrering av DepoCyte. Radioaktivt märkt cytarabin och DOPC distribuerades snabbt över hela neuraxis. Mer än 90% av tillfört cytarabin hade utsöndrats dag 4 och ytterligare 2,7% dag 21. Resultaten tyder på att lipidkomponenten undergår hydrolys och till största delen inkorporeras i vävnaderna efter nedbrytning i det intratekala rummet.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

En granskning av toxikologiska uppgifter tillgängliga för beståndsdelarna i lipiderna (DOPC och DPPG) eller liknande fosfolipider som dem i DepoCyte, visar att sådana lipider tolereras väl av olika djurarter även under lång tid i doser om g/kg intervall.

Resultaten av akuta och subakuta toxicitetsstudier utförda på apa antydde att intratekalt DepoCyte tolererades upp till en dos av 10 mg (jämförbart med en human dos av 100 mg) Lätt till moderat inflammation av meningerna i ryggmärgen och hjärnan och/eller astrocytaktivering observerades hos djur som erhållit intratekalt DepoCyte. Dessa förändringar tros vara överensstämmande med de toxiska effekterna av andra intratekala ämnen som oinkapslat cytarabin. Liknande förändringar (generellt beskrivna som minimala till lätta) observerades också hos vissa djur som erhöll DepoFoam (DepoCytevesikler utan cytarabin) men inte i kontrollgruppen djur som erhöll natriumkloridlösning. Försök med mus, råtta och hund har visat att fritt cytarabin är mycket toxiskt för hematopoetiska systemet.

Inga försök beträffande karcinogenicitet, mutagenicitet eller försämrad fertilitet har utförts med DepoCyte. Den aktiva ingrediensen, cytarabin, var mutagen i *in vitro*-försök och var clastogent *in vitro* (kromosomaberrationer och systerkromatidutbyte i humana leukocyter) och *in vivo* (kromosomaberrationer och systerkromatidutbytesförsök i benmärg hos gnagare, mikronukleusförsök hos mus). Cytarabin orsakade omvandling av embryoceller från hamster och H43-celler från råtta *in vitro*. Cytarabin var clastogent för meiotiska celler; en dosberoende ökning av abnormaliteter av spermiehuvuden och kromosomala aberrationer förekom hos möss som fått cytarabin intraperitonealt (i.p). Inga försök som utvärderar cytarabins påverkan på fertilitet finns tillgängliga i litteraturen. Eftersom den systemiska exponeringen för DepoCyte fritt cytarabin efter intratekal behandling med DepoCyte är försumbar, är risken för försämrad fertilitet troligen låg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kolesterol  
Triolein  
Di-oleoyl-fosfatidylkolin (DOPC)  
Dipalmitoyl-fosfatidylglycerol (DPPG)  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga formella utvärderingar av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan DepoCyte och andra ämnen har utförts. DepoCyte skall inte spädas eller blandas med något annat läkemedel, eftersom varje förändring i koncentration eller pH kan påverka mikropartiklarnas stabilitet.

### 6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter att förpackningen först öppnats: från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är användaren ansvarig för att kontrollera förvaringstiden och förhållandena före användning, vilka normalt inte bör vara längre än 4 timmar vid 18–22 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C)  
Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska typ I försluten med en fluororesinbeklädd butylgummipropp och förseglad med en avdragbar försegling av aluminium, innehållande 50 mg cytarabin i 5 ml suspension.

DepoCyte levereras i enskilda förpackningar innehållande en glasflaska för enkeldos.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Beredning av DepoCyte

På grund av dess toxicitet bör särskilda försiktighetsåtgärder vidtagas vid handhavande av DepoCyte. Se Försiktighetsåtgärder för hantering och avfallshantering nedan.

Flaskorna skall värmas till rumstemperatur (18–22 °C) i minst 30 minuter och försiktigt vändas upp och ned för att återsuspendera partiklarna precis innan flaskan töms. Kraftig omskakning skall undvikas. Ingen ytterligare rekonstituering eller spädning behövs.

#### DepoCyte-administration

#### **DepoCyte får endast administreras intratekalt.**

DepoCyte skall dras upp ur injektionsflaskan omedelbart före administrering. Eftersom den är en engångsdosflaska och inte innehåller något konserveringsmedel, måste läkemedlet användas inom fyra (4) timmar efter att flaskan har tömts. Oanvänt läkemedel får inte användas senare. DepoCyte får inte blandas med andra läkemedel (se avsnitt 6.2). Suspensionen får inte spädas.

In-line filter får ej användas när DepoCyte administreras. DepoCyte ges direkt i CSF via en intraventrikulär behållare eller som direkt injektion i lumbalvätskan. DepoCyte skall injiceras långsamt under 1 – 5 minuter. Efter administrering genom lumbal punktion, skall patienten instrueras att ligga ned i en timme. Patienten skall observeras av en läkare för tidiga toxiska reaktioner.

Alla patienter skall ges dexametason 4 mg två gånger dagligen antingen oralt eller intravenöst under fem dagar med start dagen för DepoCyte-injektionen.

#### Försiktighetsåtgärder för hantering och avfallshantering

Följande skyddsinstruktioner ges på grund av denna substans toxicitet:

- Personal skall utbildas i god teknik för hantering av anticancermedel
- Manlig och kvinnlig personal som försöker skaffa barn och kvinnlig gravid personal skall inte arbeta med denna substans

- Personal måste bära skyddsutrustning: glasögon, skyddsrock, engångshandskar och operationsmunskydd
- En speciell yta skall avsättas för beredning (helst i dragskåp). Arbetsytan skall täckas av plastklätt absorberande papper för engångsbruk
- Alla föremål som används under administrering eller rengöring, skall placeras i påsar för högriskavfall för att brännas vid hög temperatur
- Vid oavsiktlig kontakt med hud skall exponerade ytor omedelbart tvättas med tvål och vatten
- Vid oavsiktlig kontakt med slemhinnor skall exponerade ytor behandlas med mycket stora mängder vatten och läkare omedelbart uppsökas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar..

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/187/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 11 juli 2001

Datum för senaste förnyelse: 11 juli 2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**FÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

DepoCyte 50 mg injektionsvätska, suspension  
Cytarabin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje flaska innehåller 50 mg cytarabin (10 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller också: kolesterol, triolein, dioleoylfosfatidylkolin, dipalmitoylfosfatidylglycerol, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, suspension  
En injektionsflaska 5 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intratekal användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/187/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**GLASFLASKA ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

DepoCyte 50 mg injektionsvätska, suspension  
Cytarabin

Intratekal användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml.

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **DepoCyte 50 mg injektionsvätska, suspension**

Cytarabin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig..**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad DepoCyte är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får DepoCyte
3. Hur du behandlas med DepoCyte
4. Eventuella biverkningar
5. Hur DepoCyte ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad DepoCyte är och vad det används för**

DepoCyte används för att behandla lymfomatös meningit.

Lymfomatös meningit är ett tillstånd där lymfoma tumörceller har invaderat den vätska eller de membran som omger hjärnan och ryggmärgen.

DepoCyte används till vuxna för att döda lymfoma tumörceller

#### **2. Vad du behöver veta innan du får DepoCyte**

##### **Använd inte DepoCyte:**

- om du är allergisk mot cytarabin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en meningeal infektion.

##### **Varningar och försiktighet**

Allvarliga neurologiska biverkningar har rapporterats vid användning av DepoCyte. Symptomen har inkluderat effekter på nervsystemet (t.ex. kramper, smärta, domningar eller stickningar, blindhet eller synstörningar). Din läkare kommer att regelbundet undersöka om du uppvisar några av dessa symptom.

Se till att du tar de dexametasontabletter som du kanske har fått utskrivna enligt anvisningarna, eftersom de minskar risken för biverkningar från DepoCyte.

Meddela din läkare om dina biverkningar förvärras eller om du lägger märke till några nya biverkningar.

##### **Andra läkemedel och DepoCyte:**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

DepoCyte skall inte användas av gravida kvinnor eftersom läkemedlet kan skada fostret. Kvinnor i fertil ålder skall använda tillförlitligt preventivmedel under behandlingen med DepoCyte för att undvika graviditet.

Manliga patienter som undergår behandling med DepoCyte skall använda tillförlitligt preventivmedel.

Kvinnor skall inte amma under behandlingen med DepoCyte eftersom läkemedlet kan utsöndras i bröstmjölken.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil under behandlingen.

Använd inte verktyg eller maskiner under behandlingen.

## **3. Hur du behandlas med DepoCyte**

En kvalificerad läkare med erfarenhet av behandling av cancer injicerar DepoCyte i spinalvätskan eller lumbalsäcken. DepoCyte får inte ges på något annat sätt. Injektionen sker långsamt under 1–5 minuter. Eventuellt ombeds du ligga ned i en timme efteråt.

Du kommer också att få dexametason, vanligen i tablettform men eventuellt som intravenös injektion under 5 dagar efter varje DepoCyte-dos för att minska eventuella biverkningar.

Injektionsflaskan med DepoCyte skall värmas till rumstemperatur (18–22 °C) under minst 30 minuter före användning och försiktigt vändas upp och ner omedelbart innan DepoCyte dras upp så att partiklarna blir jämt fördelade. Undvik kraftig omskakning.

Adekvata försiktighetsåtgärder skall vidtagas vid handhavande och administrering av cytotoxiska läkemedel (korrekt teknik vid hantering, användning av en lämplig och för ändamålet särskilt avsedd plats, skyddsklädsel, procedurer för att minska risken för kontaminering). Personal som är gravid och personal som försöker åstadkomma graviditet (manlig eller kvinnlig) skall inte arbeta med DepoCyte. I händelse av oavsiktlig kontakt med slemhinnor skall området omedelbart tvättas med stora mängder vatten och läkare kontaktas.

DepoCyte skall dras upp ur flaskan omedelbart före administrering; läkemedlet skall användas inom 4 timmar efter att det dragits upp ur flaskan. Oanvänt läkemedel måste destrueras och får inte användas senare. DepoCyte får inte blandas med några andra läkemedel. In-line-filter får inte användas vid administrering av DepoCyte.

DepoCyte måste användas som det levereras utan ytterligare utspädning. Dosen för vuxna är 50 mg (en injektionsflaska DepoCyte).

För behandling av lymfomatös meningit och meningit med solid neoplastisk tumör ges DepoCyte enligt följande schema:

**Inledande behandling:** en glasflaska DepoCyte (50 mg) ges var 14:e dag i två omgångar (vecka 1 och 3).

**Understödjande behandling:** en glasflaska DepoCyte (50 mg) ges var 14:e dag i tre omgångar (vecka 5, 7 och 9) följt av ytterligare en dos vecka 13.

**Underhållsbehandling:** en glasflaska DepoCyte (50 mg) ges var 28:e dag i fyra omgångar (vecka 17, 21, 25 och 29).

### **Om du har använt för stor mängd av DepoCyte**

Du får den rekommenderade dosen av läkaren efter behov. Det finns ingen antidot till DepoCyte. Vid eventuell överdosering inriktas behandlingen på att upprätthålla vitala funktioner.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan förekomma efter varje injektion, vanligen inom de första fem dagarna.

Din läkare kommer att diskutera dessa biverkningar med dig och förklara riskerna och fördelarna med din behandling.

Förekomsten av de möjliga biverkningarna som anges nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (förekommer hos mer än 1 av 10 användare); vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare); mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare); sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare); mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna av DepoCyte kan bli allvarigare om DepoCyte ges i kombination med andra kemoterapeutika.

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du märker tecken på:

### **Mycket vanliga (upplevs av mer än 1 av 10 patienter)**

- Illamående och/eller kräkningar
- Svaghet
- Förvirring
- Feber
- Huvudvärk
- Yrsel
- Skakningar

### **Vanliga (upplevs hos färre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 patienter)**

- Ryggsmärta
- Kramper
- Nacksmärta
- Stel nacke
- Hjärnhinneinflammation
- Trötthet
- Smärta, domning eller stickningar (känsla av nålstick)
- Blindhet eller andra synstörningar
- Hörselnedsättning
- Ihållande eller extrem dåsighet
- Delvis förlamning

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella](#)

rapporteringsystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.

## 5. Hur DepoCyte ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd detta läkemedel före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

DepoCyte skall användas snarast efter att förpackningen först öppnats, och bör normalt användas inom 4 timmar (vid förvaring vid 18-22 °C).

DepoCyte är en steril vit till benvit suspension. Använd inte detta läkemedel om kraftig missfärgning, förändrat utseende eller defekt behållare noteras.

Läkemedel skall inte kastas i avloppet. DepoCyte innehåller cytarabin och skall bortskaffas på ett sätt som är förenligt med lokala bestämmelser.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cytarabin. En ml suspension innehåller 10 mg cytarabin. Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 50 mg cytarabin
- Övriga innehållsämnen är kolesterol, triolein, dioleoylfosfatidylkolin, dipalmitoylfosfatidylglycerol, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

DepoCyte är en vit till benvit suspension för injektion som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas. Varje flaska innehåller 5 ml suspension för en engångsinjektion. Varje förpackning innehåller en flaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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



För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu/>.