

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DepoCyte 50 mg инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml суспензия съдържа 10 mg цитарабин (cytarabine).
Всеки флакон от 5 ml съдържа 50 mg цитарабин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия
Бяла до почти бяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инtrateкално лечение при лимфоматозен менингит. При повечето пациенти подобно лечение ще бъде част от симптоматичното палиативно лечение на заболяването.

4.2 Дозировка и начин на приложение

DepoCyte трябва да бъде прилаган само под контрола на лекар с опит в използването на химиотерапевтични средства за лечение на рак.

Дозировка

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години не са установени. Съществуващите за момента данни са описани в точка 5.1, но не може да се дадат препоръки за дозировка. DepoCyte не се препоръчва за употреба при деца и юноши, до получаване на повече данни.

Възрастни и хора в старческа възраст

За лечение на лимфоматозен менингит дозата за възрастни е 50 mg (един флакон), приложен инtrateкално (чрез лумбална пункция или интравентрикуларно чрез резервоар на Ommaya). Препоръчва се следният режим на индукционна, консолидационна и поддържаща терапия:

Индукционна терапия: 2 дози по 50 mg, прилагани през 14 дни (седмици 1 и 3)

Консолидационна терапия: 3 дози по 50 mg, прилагани през 14 дни (седмици 5, 7 и 9), последвани от допълнителна доза от 50 mg на седмица 13

Поддържаща терапия: 4 дози по 50 mg прилагани през 28 дни (седмици 17, 21, 25 и 29)

Метод на приложение

DepoCyte трябва да бъде прилаган чрез бавно инжектиране за период от 1-5 минути директно в гръбначномозъчната течност през интравентрикуларен резервоар или чрез директно инжектиране в лумбалния сак. След прилагане посредством лумбална пункция е препоръчително пациентът да бъде посъветван да лежи неподвижно един час. Всички пациенти трябва да започнат перорална терапия с дексаметазон 4 mg два пъти дневно или перорално, или интравенозно за 5 дни, започвайки от деня на инжектиране на DepoCyte.

DepoCyte не трябва да се прилага по никакъв друг начин.

DepoCyte трябва да се използва във вида, в който се предлага; не трябва да се разрежда (вж. точка 6.2).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани от лекаря за възникване на бързи токсични реакции.

Ако се развие невротоксичност, дозата трябва да бъде редуцирана на 25 mg. Ако тя персистира, лечението с DepoCyte трябва да се прекъсне.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с активна менингеална инфекция.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, лекувани с DepoCyte, трябва едновременно да получават и кортикостероиди (напр. дексаметазон) за облекчаване на симптомите на арахноидит (вж. точка 4.8), който е много честа нежелана реакция.

Арахноидитът е синдром, проявяващ се основно с гадене, повръщане, главоболие и повишена температура. Ако не се лекува, химическият арахноидит може да бъде фатален.

Пациентите трябва да бъдат информирани за очакваните нежелани реакции като главоболие, гадене, повръщане и повишена температура, както и за ранните белези и симптоми на невротоксичност. Важността на едновременното прилагане на дексаметазон трябва да бъде подчертана при започване на всеки цикъл от лечението с DepoCyte. На пациентите трябва да се дадат указания да търсят медицинска помощ, ако се развият симптоми на невротоксичност, или ако перорално приетия дексаметазон не се понася добре.

Цитарабин, при интратекално прилагане, е бил свързван с гадене, повръщане и сериозни токсични ефекти върху централната нервна система, които могат да доведат до траен дефицит, включващ слепота, миелопатия и други прояви на невротоксичност.

Приложението на DepoCyte в комбинация с други невротоксични химиотерапевтични агенти или с краниална/спинална ирадиация може да увеличи риска от възникване на невротоксични прояви.

При интратекално приложение на препарата е възможно да възникне инфекциозен менингит. Съобщени са също и случаи на хидроцефалия, вероятно ускорена от арахноидит.

Блокирането или намаляването на ликворната циркулация може да доведе до повишени концентрации на свободен цитарабин в гръбначномозъчната течност с увеличен риск от невротоксичност. Следователно, както при всяко интратекално цитотоксично лечение, трябва да

се обмисли необходимостта от оценка на ликворната циркулация преди започване на лечението.

Въпреки че след интратекално лечение не се очаква значително системно натоварване със свободен цитарабин, не могат да бъдат изключени някои ефекти върху функционирането на костния мозък. Системната токсичност при интравенозно приложение на цитарабин се проявява предимно като потискане на костния мозък с левкопения, тромбоцитопения и анемия. Затова е препоръчително да се следи функционирането на хемопоетичната система.

Рядко са съобщавани анафилактични реакции след интравенозно приложение на свободен цитарабин.

Тъй като частиците на DepoCyte са подобни по размер и външен вид на белите кръвни клетки, след прилагане изследванията на ликворни проби трябва да се интерпретират много внимателно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени определени взаимодействия между интратекално приложения DepoCyte и други лекарствени продукти.

Няма данни за едновременно прилагане на DepoCyte с други антинеопластични средства, приложени интратекално.

Интратекалното приложение на цитарабин съвместно с други цитотоксични агенти може да увеличи риска от невротоксичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Независимо от ниския привиден риск, жени с детероден потенциал не бива да бъдат лекувани до изключване на евентуална бременност и трябва да бъдат съветвани да използват надеждна контрацепция.

Като се има предвид, че цитарабин има мутагенен потенциал, който може да индуцира хромозомни увреждания в човешките сперматозоиди, подложените на лечение с DepoCyte мъже и техните партньорки трябва да бъдат посъветвани да използват надежден контрацептивен метод.

Бременност

Не са провеждани проучвания за тератогенното действие на DepoCyte върху животни и няма достатъчни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Цитарабин, активната съставка в DepoCyte, може да причини фетално увреждане при системно прилагане по време на бременността, основно по време на първия триместър. Въпреки това вероятността за фетално увреждане след интратекално прилагане на DepoCyte е ниска поради това, че системната експозиция на цитарабин е пренебрежима. Независимо от ниския привиден риск, жени с детероден потенциал не бива да бъдат лекувани с него до изключване на евентуална бременност и трябва да бъдат съветвани да използват надеждна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали цитарабин се екскретира в кърмата след интратекално приложение. Системната експозиция на свободен цитарабин след интратекално лечение с DepoCyte е била пренебрежима. Поради възможна екскреция в кърмата и поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачета, употребата на DepoCyte при майки кърмачки не се препоръчва.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета за оценяване на репродуктивната токсичност на DepoCyte. Тъй като системната експозиция на свободен цитарабин след интратекално лечение с DepoCyte е пренебрежима, рискът от негативно повлияване на фертилитета вероятно е нисък (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е имало съобщения, определено свързани с ефекти от лечението с DepoCyte върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, въз основа на известните нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В проучвания фази 1-4 най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с DepoCyte, са били главоболие (23%), арахноидит (16%), повишена температура (14%), слабост (13%), гадене (13%), повръщане (12%), обърканост (11%), диария (11%), тромбоцитопения (10%) и умора (6%).

За проучвания фази 1-4 при пациенти с лимфоматозен менингит, лекувани с DepoCyte или с цитарабин, нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органни класове по MedDRA и по честота (Много чести ($\geq 1/10$); и Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); Много редки ($< 1/10\,000$)) в Таблица 1 по-долу. В рамките на всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, възникващи при > 10% от циклите във всяка от групите на лечение в проучвания фази 1-4 при пациенти с лимфоматозен менингит, лекувани с DepoCyte 50 mg (n = 151 цикъла) или цитарабин (n = 99 цикъла)	
Нарушения на кръвта и лимфната система DepoCyte Цитарабин	Много чести: тромбоцитопения
	Много чести: тромбоцитопения
Нарушения на нервната система DepoCyte Цитарабин	Много чести: арахноидит, обърканост, главоболие
	Много чести: арахноидит, главоболие Чести: обърканост
Стомашно-чревни нарушения DepoCyte Цитарабин	Много чести: диария, повръщане, гадене
	Много чести: диария, повръщане, гадене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение DepoCyte Цитарабин	Много чести: слабост, повишена температура Чести: умора
	Много чести: слабост, повишена температура, умора

*Продължителността на циклите на индукция и поддържаща терапия е била съответно 2 и 4 седмици, по време на които пациентът е получавал или 1 доза DepoCyte, или 4 дози цитарабин. Пациентите на цитарабин, които не са получили всичките 4 дози в рамките на цикъла, са отчетени като завършен цикъл.

Нарушения на нервната система

DepoCyte може да предизвиква сериозни неврологични токсични ефекти.

Инtrateкалното приложение на цитарабин може да доведе до миелопатия (3%) и други прояви на невротоксичност, водещи понякога до траен неврологичен дефицит. След инtrateкално приложение на DepoCyte са били съобщавани сериозни явления на токсичност за централната нервна система, включително персистиращи гърчове (7%), тежка сомнолентност (3%), хемиплегия (1%), нарушения на зрението, включително слепота (1%), глухота (3%) и парализи на черепно-мозъчни нерви (3%). Наблюдавани са също и признаци и симптоми на периферна невропатия като болка (1%), изтръпване (3%), парестезии (3%), хипестезия (2%), слабост (13%), както и нарушен контрол на червата (3%) и пикочния мехур (инконтиненция) (1%), като в някои случаи тази комбинация от неврологични признаци и симптоми е била съобщавана като синдром на сауда equina (3%).

Нежеланите лекарствени реакции, вероятно отразяващи невротоксичност, са изброени в Таблица 2 по системо-органи класове по MedDRA и по честота: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); и Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, вероятно отразяващи невротоксичност при пациенти в проучвания фази II, III и IV, лекувани с DepoCyte 50 mg (n = 99 цикъла) или цитарабин (n = 84 цикъла)	
Психични нарушения	
DepoCyte	Чести: сомнолентност
Цитарабин	Чести: сомнолентност
Нарушения на нервната система	
DepoCyte	Чести: синдром на cauda equina, гърчове, парализи на черепно-мозъчни нерви, хипестезия, миелопатия, парестезии, хемиплегия, изтръпване
Цитарабин	Чести: синдром на cauda equina, гърчове, парализи на черепно-мозъчни нерви, хипестезия, миелопатия, парестезии, хемиплегия, изтръпване
Нарушения на очите	
DepoCyte	Чести: нарушения на зрението, слепота
Цитарабин	Чести: нарушения на зрението, слепота
Нарушения на ухото и лабиринта	
DepoCyte	Чести: глухота
Цитарабин	Чести: глухота
Стомашно-чревни нарушения	
DepoCyte	Чести: нарушен контрол на червата
Цитарабин	Чести: нарушен контрол на червата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
DepoCyte	Чести: инконтиненция на урина
Цитарабин	Чести: инконтиненция на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
DepoCyte	Много чести: слабост Чести: болка
Цитарабин	Много чести: слабост Чести: болка

Всички пациенти, на които се прилага DepoCyte, трябва да бъдат едновременно лекувани с дексаметазон за облекчаване на симптомите на арахноидит. Токсичните ефекти може да бъдат свързани с еднократна доза или с кумулативни дози. Тъй като токсични ефекти могат да се проявят във всеки момент по време на лечението (въпреки че са най-вероятни в рамките на 5 дни от прилагането), пациентите на лечение с DepoCyte трябва да бъдат проследявани непрекъснато за развитие на невротоксичност. Ако пациентите развият невротоксичност, следващите дози DepoCyte трябва да бъдат намалени, а ако токсичните ефекти персистират, прилагането на DepoCyte не трябва да се прекрати.

Арахноидитът, много честа нежелана лекарствена реакция, свързана с DepoCyte, е синдром, проявяващ се с няколко нежелани реакции. Честотата на тези нежелани лекарствени реакции, вероятно следствие на менингеално дразнене, е: главоболие (24%), гадене (18%), повръщане (17%), повишена температура (12%), вратна ригидност (3%), болка във врата (4%), болка в гърба (7%), менингизъм (<1%), гърчове (6%), хидроцефалия (2%) и ликворна плеоцитоза със или без промяна на съзнанието (1%). В Таблица 3 по-долу са изброени тези реакции при пациенти, лекувани с DepoCyte, и при пациенти на лечение с метотрексат и цитарабин.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органи класове по MedDRA и по честота: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); и Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, вероятно отразяващи менингеално дразнене при пациенти в проучвания фази II, III и IV	
Нарушения на нервната система DepoCyte (n = 929 цикъла) Метотрексат (n = 258 цикъла) Цитарабин (n = 99 цикъла)	
	Много чести: главоболие Чести: гърчове, придобита хидроцефалия, ликворна плеоцитоза Нечести: менингизъм
	Много чести: главоболие Чести: гърчове, придобита хидроцефалия, менингизъм
Стомашно-чревни нарушения DepoCyte (n = 929 цикъла) Метотрексат (n = 258 цикъла) Цитарабин (n = 99 цикъла)	
	Много чести: повръщане, гадене
	Много чести: повръщане, гадене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан DepoCyte (n = 929 цикъла) Метотрексат (n = 258 цикъла) Цитарабин (n = 99 цикъла)	
	Чести: болка в гърба, болка във врата, вратна ригидност
	Чести: болка в гърба, болка във врата Нечести: вратна ригидност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение DepoCyte (n = 929 цикъла) Метотрексат (n = 258 цикъла) Цитарабин (n = 99 цикъла)	
	Много чести: повишена температура Чести: повишена температура
	Много чести: повишена температура

*Продължителността на циклите е била 2 седмици, по време на които пациентът е получавал или 1 доза DepoCyte, или 4 дози цитарабин или метотрексат. Пациентите на цитарабин и метотрексат, които не са получили всичките 4 дози, са отчетени като част от цикъл.

Изследвания

След приложение на DepoCyte при пациенти са наблюдавани преходни повишения на белтъка в ликвора и на белите кръвни клетки, такива ефекти са забелязвани също и след интратекална терапия с метотрексат или цитарабин. Тези реакции са били съобщавани главно от постмаркетинговия опит с DepoCyte като спонтанни съобщения. Тъй като тези реакции са съобщавани от популация с неопределен размер, не е възможно честотата им да бъде оценена надеждно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение У.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране на DepoCyte. Предозирането на DepoCyte може да доведе до тежък арахноидит, включително и енцефалопатия.

При едно ранно неконтролирано проучване без дексаметазонова профилактика са били прилагани единични дози до 125 mg. Един пациент с доза 125 mg е починал от енцефалопатия 36 часа след интравентрикуларно приложение на DepoCyte. Освен това обаче този пациент е бил подложен същевременно на облъчване на целия мозък и преди това му е бил прилаган метотрексат интравентрикуларно.

Няма антидот за интратекално приложения DepoCyte или освободения от DepoCyte неинкапсулиран цитарабин. При случай на интратекално предозиране на свободен цитарабин е била извършена подмяна на гръбначномозъчната течност с изотоничен разтвор на натриев хлорид, подобна процедура може да се има предвид при случай на предозиране с DepoCyte. Овлавяването на предозирането трябва да бъде насочено към поддържане на жизнените функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиметаболити, аналози на пиримидин, АТС код L01BC01

Механизъм на действие

DepoCyte е лекарствена форма на цитарабин със забавено освобождаване, създадена за директно приложение в гръбначномозъчната течност.

Цитарабинът е специфичен за определени фази на клетъчния цикъл антинеопластичен агент, влияещ само на клетки в S-фазата на клетъчното делене. Вътреклетъчно цитарабинът се превръща в цитарабин-5'-трифосфат (ага-СТР), който е активният му метаболит. Механизмът на действие не е напълно изяснен, но изглежда ага-СТР действа основно посредством потискане на синтеза на ДНК. Включването в ДНК и РНК също може да допринесе за цитотоксичността на цитарабина. Цитарабинът е цитотоксичен за голям брой пролифериращи клетъчни култури от бозайници.

За специфичните за определени фази на клетъчния цикъл антиметаболити продължителността на експозиция на цитотоксични концентрации на неопластичните клетки е важна за ефикасността.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания *in vitro*, при които се изследвани над 60 клетъчни линии, са показали, че средната концентрация на цитарабин, водеща до 50% потискане на растежа (IC₅₀) е била около 10 µM (2,4 µg/ml) при два дни експозиция и 0,1 µM (0,024 µg/ml) при 6 дни експозиция. Проучванията са показали също и чувствителността на много клетъчни линии от солидни тумори към цитарабин, особено след продължително въздействие на цитарабина.

Клинична ефикасност и безопасност

При едно отворено, контролирано с активно вещество, многоцентрово клинично проучване, 35 пациенти с лимфоматозен менингит (с малигнени клетки в ликвора) бяха рандомизирани за интратекална терапия или с DepoCyte (n=18), или с неинкапсулиран цитарабин (n=17). По време на първия месец от индукционната фаза на лечение, DepoCyte беше прилаган интратекално по 50 mg на всеки 2 седмици, а неинкапсулираният цитарабин по 50 mg два пъти седмично. Пациентите, които не показаха подобрене, прекъснаха лечението по протокол след 4 седмици. Пациентите, постигнали добър ефект от терапията (определен като изчистване на ликвора от малигнени клетки в отсъствие на прогресия на неврологичната симптоматика), продължиха с консолидационна и поддържаща терапия още 29 седмици.

Добър ефект беше наблюдаван при 13/18 (72%, 95% доверителен интервал: 47, 90) от пациентите на лечение с DepoCyte срещу 3/17 (18%, 95% доверителен интервал: 4, 43) при пациентите на лечение с неинкапсулиран цитарабин. Беше наблюдавана статистически значима връзка между лечението и отговора (p-стойност по теста на Fisher = 0,002). Повечето от пациентите на терапия с DepoCyte са продължили да получават допълнително лечение след индукционната фаза. Пациентите, лекувани с DepoCyte са получили средно по 5 цикъла (доза) на пациент (от 1 до 10 дози) със средна продължителност на лечение 90 дни (от 1 до 207 дни).

Не са отчетени статистически значими различия във вторичните крайни точки като продължителност на отговора, преживяемост без прогресия, неврологични симптоми, статус по скалата на Karnofsky, качество на живот и цялостна преживяемост. Медианата на преживяемост без прогресия (определена като времето до неврологична прогресия или до смърт) за всички лекувани пациенти е била 77 дни за пациентите на лечение с DepoCyte срещу 48 дни при лекуваните с неинкапсулиран цитарабин. Пропорцията на живите на 12-ия месец пациенти е била 24% при DepoCyte срещу 19% при неинкапсулиран цитарабин.

Педиатрична популация

При едно отворено несравнително проучване с нарастваща доза при 18 педиатрични пациенти (от 4 до 19 години) с левкемичен менингит или с неопластичен менингит, дължащ се на първичен мозъчен тумор, интратекална доза от 35 mg е била определена като максималната толерирана доза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Анализът на наличните фармакокинетични данни показва, че след интратекално приложение на DepoCyte при пациенти в лумбалния сак или през интравентрикуларен резервоар, пиковите на свободен цитарабин са наблюдавани в рамките на 5 часа при приложение както във вентрикула, така и в лумбалния сак. Тези пикове са били последвани от бифазен профил на елиминиране, състоящ се от начално остро намаляване и последващ бавен спад с полуживот от терминалната фаза от 100 до 263 часа при дозов диапазон от 12,5 mg до 75 mg. За разлика от това, интратекалното приложение на 30 mg свободен цитарабин е показало бифазен профил на концентрацията в гръбначномозъчната течност с полуживот от терминалната фаза около 3,4 часа.

Фармакокинетичните параметри на DepoCyte (75 mg) при пациенти с неопластичен менингит, при които лекарственият продукт е бил приложен или интравентрикуларно, или чрез лумбална пункция, показват, че експозицията на активното вещество във вентрикуларното и в лумбалното пространство е подобна, независимо от пътя на въвеждане. В допълнение, сравнена със свободния цитарабин, лекарствената форма увеличава биологичния полуживот от 27 до 71 пъти, в зависимост от пътя на въвеждане и от компартиментата, от който е взета пробата. Концентрациите на инкапсулирания цитарабин и броя на липидните частици, в които е инкапсулиран цитарабина, следват подобна схема на разпределение. AUC на свободния и инкапсулирания цитарабин след вентрикуларно инжектиране на DepoCyte изглежда, че нарастват линейно с увеличаване на дозата, което показва, че освобождаването на цитарабин от DepoCyte и фармакокинетиката на цитарабина в човешки ликвор са линейни.

Разпределение

Скоростта на преминаването на цитарабин от ликвора в плазмата е бавна, а превръщането му в плазмата в неактивния метаболит урацил арабинозид (ara-U) е бързо. Системната експозиция на цитарабин след интратекално приложение на 50 mg и 75 mg DepoCyte е определена като незначителна.

Биотрансформация

Основният път за елиминиране на цитарабин е метаболизиране до неактивното вещество ага-U, (1-β-D-арабинофуранозилурацил или урацил арабинозид), последвано от екскреция на ага-U с урината. За разлика от системно приложения цитарабин, който се метаболизира бързо до ага-U, превръщането в ага-U в ликвора е незначително след интратекално приложение поради значително по-ниската активност на цитидин деаминазата в тъканите на централната нервна система и в ликвора. Клирънсът на цитарабин от ликвора е подобен на общата скорост на циркулация на гръбначномозъчната течност от 0,24 ml/min.

Елиминиране

Разпределението и клирънсът на цитарабин и на преобладаващия фосфолипиден компонент на липидните частици (DOPC) след интратекално приложение на DepoCyte са били оценявани при гризачи. Радиоизотопните маркери за цитарабин и DOPC са били бързо разпределени по целия ход на нервната ос. Над 90% от цитарабин е бил отделен до четвъртия ден и още 2,7% до 21-ия ден. Резултатите предполагат, че липидните компоненти претърпяват хидролиза и до голяма степен се включват в тъканите след разпад в интратекалното пространство.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Преглед на наличните токсикологични данни за структурните липиди (DOPC и DPPG) или за фосфолипиди, подобни на тези в DepoCyte показват, че тези липиди се понасят добре при различни животински видове, дори когато се прилагат за продължителен период от време при дози от порядъка на g/kg.

Резултатите от проучвания върху маймуни за остра и подостра токсичност показват, че интратекално приложения DepoCyte е понасян добре до доза от 10 mg (сравнима с доза за хора от 100 mg). При животни, третирани интратекално с DepoCyte, са наблюдавани леки до умерени възпалителни промени на менингите на гръбначния и главния мозък и/или астроцитна активация. Тези промени са приети за съответстващи на токсичните ефекти на други интратекални средства като неинкапсулиран цитарабин. Подобни промени (общо описани като минимални до леки) са наблюдавани също и при някои животни третирани само с DepoFoam (везикули DepoCyte без цитарабин), но не и при контролните животни на разтвор на натриев хлорид. Проучвания при мишки, плъхове и кучета са показали, че свободният цитарабин е силно токсичен за хемопоетичната система.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, мутагенност или увреждане на фертилитета с DepoCyte. Активното вещество, цитарабин, е мутагенно при *in vitro* тестове и кластогенно *in vitro* (хромозомни аберации и подмяна на сестрински хроматиди в човешки левкоцити) и *in vivo* (хромозомни аберации и подмяна на сестрински хроматиди в костен мозък на гризачи и в миши микроядра). Цитарабин е довел до трансформация на ембрионални клетки от хамстери и клетки от плъхове H43 *in vitro*. Цитарабин е кластогенен за клетки в мейоза; доза-зависимо увеличение на аномалиите на главичките на сперматозоидите и хромозомни аберации са се проявили при мишки, на които е прилаган интраперитонеално (i.p.) цитарабин. В литературата няма данни от проучвания, оценяващи влиянието на цитарабин върху фертилитета. Тъй като системната експозиция на свободен цитарабин след интратекално приложение на DepoCyte е незначителна, рискът от увреждане на фертилитета най-вероятно е малък.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Холестерол Триолеин
Диолеоилфосфатидилхолин (DOPC)
Дипалмитоилфосфатидилглицерол (DPPG)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не е правена официална оценка на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия между DepoCyte и други лекарства. DepoCyte не трябва да се разрежда или да се смесва с никакви други лекарствени продукти, тъй като всяка промяна в концентрацията или в рН може да повлияе на стабилността на микрочастиците.

6.3 Срок на годност

18 месеца

След първоначалното запечатване: от микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърля 4 часа при температура 18°C - 22°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Флакон от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума с покритие от флуорна смола и запечатан с отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 50 mg цитарабин в 5 ml суспензия.

DepoCyte се предлага в индивидуални опаковки, всяка от които съдържа един еднородов флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка на DepoCyte

Като се има предвид токсичния му характер, трябва да се вземат специални предпазни мерки при работа с DepoCyte. Вижте “Предпазни мерки при работа и изхвърляне на DepoCyte” по-долу.

Флаконите трябва да бъдат оставени да достигнат стайна температура (18°C -22°C) за не по-малко от 30 минути и да бъдат внимателно обърнати с цел частиците отново да се ресуспендират непосредствено преди изтегляне от флакона. Енергичното разклащане трябва да се избягва. Не е необходимо никакво приготвяне или разреждане.

Приложение на DepoCyte

DepoCyte трябва да се прилага само интратекално.

DepoCyte трябва да се изтегля от флакона непосредствено преди приложение. Тъй като флаконът е за еднократна употреба и не съдържа никакви консерванти, лекарственият продукт трябва да бъде използван в рамките на четири часа след изтеглянето му от флакона. Неизползваният лекарствен продукт не трябва да се използва след това. DepoCyte не трябва да се смесва с никакви други лекарствени продукти (вж. точка 6.2). Суспензията не трябва да се разрежда.

При прилагане на DepoCyte не трябва да се използват филтри. DepoCyte се прилага директно в гръбначномозъчната течност посредством интравентрикуларен резервоар или чрез директно инжектиране в лумбалния сак. DepoCyte трябва да се инжектира бавно за период от 1-5 минути. След прилагане чрез лумбална пункция, пациентът трябва да бъде инструктиран да лежи неподвижно един час. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани от лекаря за непосредствено възникващи токсични реакции.

При всички пациенти трябва да се започне терапия с дексаметазон 4 mg два пъти дневно перорално или интравенозно за 5 дни, започвайки от деня на инжектиране на DepoCyte.

Предпазни мерки при работа и изхвърляне на DepoCyte

Поради токсичния характер на това вещество са дадени следните предпазни препоръки:

- персоналът трябва да бъде технически добре обучен за работа с противоракови средства;
- от работа с този лекарствен продукт трябва да бъдат изключени мъже и жени от персонала, които се опитват да имат деца, както и жени, които са бременни;
- персоналът трябва да носи предпазно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- трябва да се определи специална зона за подготовка (за предпочитане под система с ламинарен поток). Работната повърхност трябва да бъде предпазена чрез абсорбираща хартия за еднократна употреба, импрегнирана от долната страна;
- всички предмети, използвани по време на прилагането или почистването трябва да бъдат поставяни в контейнери за силно опасни отпадъци за високотемпературна инсинерация;
- в случай на контакт по невнимание с кожата, засегнатите участъци трябва да бъдат незабавно измити с вода и сапун;
- в случай на контакт по невнимание с лигавици, засегнатите участъци трябва незабавно да бъдат обилно изплакнати с вода и да се потърси медицинска помощ.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/187/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 11 юли 2001

Дата на последно разрешение: 11 юли 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DepoCyte 50 mg инжекционна суспензия
Цитарабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа 50 mg цитарабин (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: холестерол, триолеин, диолеилфосфатидилхолин, дипалмитоилфосфатидилглицерол, натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия
Един флакон от 5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инtrateкално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/187/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>
<Неприложимо>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

< PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

<Неприложимо>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

DepoCyte 50 mg инжекционна суспензия
Цитарабин

Инtrateкално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

DepoCyte 50 mg инжекционна суспензия Цитарабин (Cytarabine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява DepoCyte и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате DepoCyte
3. Как да използвате DepoCyte
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DepoCyte
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява DepoCyte и за какво се използва

DepoCyte се използва за лечение на лимфоматозен менингит.

Лимфоматозният менингит е заболяване, при което туморните клетки са навлезли в течността или в мембраните, заобикалящи главния и гръбначния мозък.

DepoCyte се използва при възрастни хора за унищожаване на лимфомните туморни клетки.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате DepoCyte

DepoCyte не трябва да се предписва

- ако сте алергични към цитарабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате менингеална инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

При употребата на DepoCyte са били съобщавани тежки неврологични нежелани реакции.

Симптомите са включвали ефекти върху нервната система (напр. гърчове, болка, изтръпване или мравучкане, слепота или нарушения на зрението). Вашият лекар редовно ще проверява за наличие на тези симптоми.

Непременно приемайте според указанията таблетките дексаметазон, които може да Ви бъдат предписани, тъй като те намаляват риска от нежелани реакции, причинени от DepoCyte.

Ако нежеланите лекарствени реакции при Вас се влошат или забележите някакви нови нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други лекарства и DepoCyte

Моля уведомете Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

DepoCyte не бива да се прилага на бременни жени, тъй като може да увреди нероденото дете. Жените с детероден потенциал трябва да използват надежден метод на контрацепция за избягване на забременяване по време на лечение с DepoCyte.

Мъжете, лекувани с DepoCyte, трябва да прилагат надежден метод на контрацепция.

Жените не трябва да кърмят по време на лечението, тъй като DepoCyte може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте по време на лечението.

Не работете с машини или други инструменти по време на лечението.

3. Как да използвате DepoCyte

Инжектирането на DepoCyte в гръбначномозъчната течност или в лумбалния сак трябва да бъде извършено от лекар специалист с опит в лечението на рак. DepoCyte не бива да се прилага по никакъв друг начин. Инжекциите се правят бавно за 1 - 5 минути и ще бъдете поканен да лежите неподвижно един час след това.

Ще Ви бъде даван също и дексаметазон, обикновено под формата на таблетки, но е възможно да е и във вид на интравенозни инжекции за 5 дни след приложението на всяка доза DepoCyte с цел да намали страничните ефекти, които могат да се проявят.

Преди да се използва DepoCyte, флаконът трябва да се затопли до стайна температура (18°C - 22°C) поне за 30 минути. Непосредствено преди да се изтегли DepoCyte, флаконът трябва да се обърне внимателно с цел равномерно размесване на частиците. Флаконът не трябва да се разклаща енергично.

Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки за работа и приложение на цитотоксично лекарство (правилна техника на работа, използване на подходяща определена за това зона, предпазно облекло, процедури за намаляване на риска от замърсяване). С DepoCyte не трябва да работят членове на персонала, които са бременни или се опитват да имат деца (мъже и жени). В случай на контакт с лигавиците, те незабавно трябва да се промият с обилно количество вода и да се потърси медицинска помощ.

DepoCyte трябва да се изтегля от флакона непосредствено преди приложение; лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 4 часа от изтеглянето му от флакона. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли и да не се използва по-късно. DepoCyte не трябва да се смесва с никакви други лекарствени продукти. При приложение на DepoCyte не трябва да се използват онлайн филтри.

DepoCyte трябва да се използва във вида, в който се предлага, без по-нататъшно разреждане. Дозата за възрастни е 50 mg (един флакон DepoCyte).

За лечението на лимфоматозен менингит DepoCyte се прилага по следните схеми:

Начално лечение: 2 дози по един флакон DepoCyte (50 mg), прилаган на всеки 14 дни (седмици 1 и 3).

Последващо лечение: 3 дози по един флакон DepoCyte (50 mg), прилаган на всеки 14 дни (седмици 5, 7 и 9), последвани от допълнителна доза в 13-та седмица.

Поддържащо лечение: 4 дози по един флакон DepoCyte (50 mg), прилаган на всеки 28 дни (седмици 17, 21, 25 и 29).

Ако Ви е приложено по-голямо от необходимото количество DepoCyte

Препоръчаната доза ще Ви бъде приложена от лекаря, както е необходимо. Няма антидот на DepoCyte. Овлавяването на случаи на предозиране трябва да бъде насочено към поддържане на жизнените функции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции могат да се проявят след всяка инжекция, обичайно в рамките на първите пет дни.

Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни възможните рискове и ползи от лечението.

Честотата на възможните нежелани лекарствени реакции, изброени по-долу, се дефинира с помощта на следните условни обозначения: много чести (засягат повече от 1 на 10 лекувани); чести (засягат 1 до 10 на 100 лекувани); нечести (засягат 1 до 10 на 1 000 лекувани); редки (засягат 1 до 10 на 10 000 лекувани); много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 лекувани); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Тежестта на нежеланите реакции на DepoCyte може да се увеличи, когато DepoCyte се прилага в комбинация с други химиотерапевтични средства.

Информирайте медицинския екип, който ви наблюдава през това време, ако страдате от:

Много чести (възникват при повече от 1 на 10 пациенти)

- Гадене и/или повръщане
- Слабост
- Обърканост
- Повишена температура
- Главоболие
- Замаяност
- Треперене

Чести (възникват при по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 пациенти)

- Болка в гърба
- Гърчове
- Болка във врата
- Схванат или скован врат
- Инфекция на менингите
- Умора
- Болка, скованост или изтръпване (усещане за мравучкане)
- Слепота и други нарушения на зрението
- Загуба на слуха
- Постоянна или прекомерна сънливост
- Частична парализа

Ако някой от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете медицинския екип, който се грижи за вас.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате DepoCyte

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, указан на опаковката и на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

DepoCyte трябва да се използва възможно най-скоро след първоначалното разпечатване и обикновено трябва да се употреби в рамките на 4 часа (при съхранение при температура 18-22°C).

DepoCyte е стерилна бяла до почти бяла суспензия. Не използвайте това лекарство, ако забележите силна промяна в цвета, промяна във външния му вид или дефектна опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. DepoCyte съдържа цитарабин и трябва да се изхвърля по начин, съответстващ на местните изисквания за това.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа DepoCyte

- Активното вещество е цитарабин. Един ml суспензия съдържа 10 mg цитарабин. Всеки флакон от 5 ml съдържа 50 mg цитарабин
- Другите съставки са холестерол, триолеин, диолеоилфосфатидилхолин, дипалмитоилфосфатидилглицерол, натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда DepoCyte и какво съдържа опаковката

DepoCyte е бяла до почти бяла инжекционна суспензия, която се предлага в стъклен флакон. Всеки флакон съдържа 5 ml суспензия за една инжекция. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Pacira Limited, Wessex House, Marlow Road, Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5SP, Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.