

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DepoCyte 50 mg injektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml suspension indeholder 10 mg cytarabin.

Hvert 5 ml-hætteglas indeholder 50 mg cytarabin (10 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension

En hvid til råhvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Intratekal behandling af lymfomatøs meningitis. Hos flertallet af patienter vil en sådan behandling være en del af en symptomatisk lindring af sygdommen.

4.2 Dosering og administration

DepoCyte bør kun indgives under overvågning af en læge, som har erfaring med anvendelse af cancer kemoterapeutika.

Dosering

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. DepoCyte frarådes hos børn og unge, indtil der foreligger yderligere oplysninger.

Voksne og ældre

Til behandling af lymfomatøs meningitis er dosis til voksne 50 mg (ét hætteglas) indgivet intratekalt (lumbalpunktur eller intraventrikulært via et Ommaya-reservoir).

Følgende regime anbefales til induktions-, konsoliderings- og vedligeholdelsesbehandling:

Induktionsbehandling: 50 mg indgivet hver 14. dag; administreres 2 gange (uge 1 og 3).

Konsolideringsbehandling: 50 mg indgivet hver 14. dag; administreres 3 gange (uge 5, 7 og 9) og efterfølges af endnu en dosis på 50 mg i uge 13.

Vedligeholdelsesbehandling: 50 mg indgivet hver 28. dag; administreres 4 gange (uge 17, 21, 25 og 29).

Administration

DepoCyte skal indgives som langsom injektion i løbet af 1-5 minutter direkte i cerebrospinalvæsken (CSF) enten via et intraventrikulært reservoir eller ved direkte injektion i lumbalsækken. Efter

administration via lumbal punktur anbefales det, at patienten instrueres til at ligge fladt ned i en time. Alle patienter bør påbegynde behandling med dexamethason 4 mg 2 gange dagligt, enten oralt eller intravenøst, i 5 dage, startende på dagen for DepoCyté injektionen.

DepoCyté må ikke indgives via andre administrationsveje.

DepoCyté skal anvendes som leveret; må ikke fortyndes (se afsnit 6.2).

Patienterne bør holdes under observation af lægen for akutte toksiske reaktioner.

Hvis der opstår neurotoksicitet, bør dosis reduceres til 25 mg. Hvis det vedvarer, skal DepoCyté-behandlingen afbrydes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1. Patienter med aktiv meningitis.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, der får DepoCyté, bør samtidig behandles med kortikosteroider (f.eks. dexamethason) for at lindre symptomerne på araknoiditis (se pkt. 4.8), som er en meget almindelig bivirkning.

Araknoiditis er et syndrom, der viser sig primært ved kvalme, opkastning, hovedpine og feber. Kemisk araknoiditis kan være dødbringende, hvis den ikke behandles.

Patienterne bør informeres om de forventede bivirkninger. Hovedpine, kvalme, opkastning og feber, og om de tidlige tegn og symptomer på neurotoksicitet. Vigtigheden af samtidig indgift af dexamethason bør understreges ved initiering af hver cyklus med DepoCyté behandling. Patienterne bør instrueres i at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på neurotoksicitet eller hvis peroral dexamethason ikke tåles så godt.

Ved intratekal indgift har cytarabin været forbundet med kvalme, opkastning og alvorlig toksicitet i centralnervesystemet, der kan føre til permanent deficit, herunder blindhed, myelopati samt anden neurologisk toksicitet.

DepoCyté indgift i kombination med andre neurotoksiske kemoterapeutika eller med kranial/spinal strålebehandling kan forøge risikoen for neurotoksicitet.

Infektøs meningitis kan være forbundet med intratekal indgift. Hydrocefalus er også rapporteret, muligvis fremskyndet af araknoiditis.

Blokering eller reduktion af cerebrospinalvæskestrømmen kan resultere i øget koncentration af frit cytarabin i cerebrospinalvæsken med øget risiko for neurotoksicitet. Derfor skal behovet for vurdering af cerebrospinalvæskestrømmen overvejes, inden behandling påbegyndes, som ved enhver intratekal cytotoxisk behandling.

Selvom der ikke forventes signifikant systemisk eksponering overfor frit cytarabin efter intratekal behandling, kan en vis påvirkning af knoglemarvsfunktionen ikke udelukkes. Systemisk toksicitet forårsaget af intravenøs indgift af cytarabin viser sig primært som knoglemarvssuppression med leukopeni, trombocytopeni og anæmi. Derfor anbefales monitorering af det hæmopoietiske system.

Anafylaktiske reaktioner efter intravenøs indgift af frit cytarabin er kun sjældent rapporteret.

Fortolkning af cerebrospinalvæskeundersøgelse efter indgift skal udføres omhyggeligt, da DepoCyté partikler ligner hvide blodlegemer i størrelse og udseende.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke påvist præcist afgrænsede interaktioner mellem DepoCyté indgivet intratekalt og andre lægemidler.

Samtidig indgift af DepoCyté og andre intratekale antineoplastiske lægemidler indgivet intratekalt er ikke undersøgt.

Samtidig intratekal indgift af cytarabin og andre intratekale cytotoxiske lægemidler kan eventuelt øge risikoen for neurotoksicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder

Til trods for den tilsyneladende lave risiko bør behandling ikke gives til fertile kvinder, før graviditet er udelukket, og kvinderne skal rådes til at anvende sikker antikonception.

Da cytarabin har et mutagent potentiale og muligvis kan inducere kromosomskader i humane spermatozoer, skal mænd i DepoCyté-behandling og deres partnere rådes til at anvende en pålidelig antikonceptionsmetode.

Graviditet

Der er ikke udført teratogene studier på dyr med DepoCyté og der findes hverken tilstrækkelige eller velkontrollerede studier af gravide kvinder.

Cytarabin, der er det aktive stof i DepoCyté, kan forårsage fosterskader, når det indgives systemisk under graviditet, hovedsageligt i første trimester. Risiko for fosterskade efter intratekal indgift af DepoCyté er imidlertid lav, fordi systemisk eksponering for cytarabin er ubetydelig. Til trods for den tilsyneladende lave risiko bør behandling ikke gives til fertile kvinder, før graviditet er udelukket, og kvinderne bør rådes til at anvende sikker antikonception.

Amning

Det vides ikke, om cytarabin udskilles i modermælk efter intratekal indgift. Den systemiske eksponering overfor frit cytarabin efter intratekal DepoCyté behandling er ubetydelig. På grund af mulig udskillelse i modermælken, og da der er en potentiel risiko for alvorlige bivirkninger hos diende spædbørn, anbefales DepoCyté ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ikke blevet foretaget fertilitetsstudier til vurdering af reproduktiv toksicitet for DepoCyté. Da systemisk eksponering for frit cytarabin efter intratekal behandling med DepoCyté er ubetydelig, er risiko for nedsat fertilitet sandsynligvis lav (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der foreligger ingen rapporter, der eksplicit omhandler virkninger af DepoCyté-behandling på evnen til at køre motorkøretøj eller betjene maskiner. På baggrund af rapporterede bivirkninger bør patienterne dog frarådes at køre motorkøretøj og betjene maskiner under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

I fase 1-4-studier var de hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i forbindelse med DepoCyté, hovedpine (23 %), araknoiditis (16 %), feber (14 %), svaghed (13 %), kvalme (13 %), opkastning (12 %), konfusion (11 %), diarré (11 %), trombocytopeni (10 %) og træthed (6 %).

For fase 1-4-studier af patienter med lymfomatøs meningitis, som enten fik DepoCyt eller cytarabin, anføres bivirkninger efter MedDRA-betegnelsen for systemorganklasse og efter hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$); og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$)) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger, der forekom i > 10 % af perioderne hos patienter med lymfomatøs meningitis i begge behandlingsgrupper i fase 1-4-patienter, som fik DepoCyt 50 mg (n = 151 perioder) eller cytarabin (n = 99 perioder)	
Blod og lymfesystem	
DepoCyt	Meget almindelig: Trombocytopeni
Cytarabin	Meget almindelig: Trombocytopeni
Nervesystemet	
DepoCyt	Meget almindelig: araknoiditis, konfusion, hovedpine
Cytarabin	Meget almindelig: araknoiditis, hovedpine Almindelig: konfusion
Mave-tarm-kanalen	
DepoCyt	Meget almindelig: diarré, opkastning, kvalme
Cytarabin	Meget almindelig: diarré, opkastning, kvalme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
DepoCyt	Meget almindelig: svaghed, feber Almindelig: træthed
Cytarabin	Meget almindelig: svaghed, feber, træthed

* Induktions- og vedligeholdelsesperioderne var henholdsvis 2 og 4 uger, hvor patienten modtog enten 1 dosis DepoCyt eller 4 doser cytarabin. Cytarabin-patienter, der ikke gennemførte alle 4 doser inden for en periode, er talt som en hel periode.

Sygdomme i nervesystemet

DepoCyt kan eventuelt medføre alvorlig neurologisk toksicitet.

Intratekal indgift af cytarabin kan eventuelt medføre myelopati (3 %) og anden neurologisk toksicitet, der i nogle tilfælde fører til permanent neurologisk deficit. Efter intratekal indgift af DepoCyt er der rapporteret alvorlig toksicitet i centralnervesystemet, herunder vedvarende konvulsioner (7 %), ekstrem somnolens (3 %), halvsidig lammelse (1 %), synsforstyrrelser, herunder blindhed (1 %), døvhed (3 %) og kranienerveparese (3 %). Symptomer og tegn på perifer neuropati, f.eks. smerter (1 %), følelsesløshed (3 %), paræstesi (3 %), hypoæstesi (2 %), svækkelse (13 %) og nedsat tarmkontrol (3 %) og blærekontrol (inkontinens) (1 %) er også observeret. I nogle tilfælde, er en kombination af neurologiske tegn og symptomer blevet rapporteret som cauda equina-syndrom. (3 %).

Bivirkninger, der muligvis afspejler neurotoksicitet, står opført i tabel 2 efter MedDRA- betegnelsen for systemorganklasse og efter hyppighed: Meget ualmindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); og Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed..

Tabel 2. Bivirkninger, der muligvis afspejler neurotoksiciteter hos fase II-, III- og IV-patienter, som får DepoCyt 50 mg (n = 99 perioder) eller cytarabin (n = 84 perioder)	
Psykiske forstyrrelser	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : somnolens
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : somnolens
Nervesystemet	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : cauda equina-syndrom, konvulsioner, kranienervparese, hypoæstesi, myelopati, paræstesi, ensidig lammelse, følelsesløshed
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : cauda equina-syndrom, konvulsioner, kranienervparese, hypoæstesi, myelopati, paræstesi, ensidig lammelse, følelsesløshed
Øjne	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : synsforstyrrelser, blindhed
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : synsforstyrrelser, blindhed
Øre og labrynt	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : døvhed
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : døvhed
Mave-tarm-kanalen	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : nedsat tarmfunktion
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : nedsat tarmfunktion
Nyrer og urinveje	
DepoCyt	<i>Almindelig</i> : urininkontinens
Cytarabin	<i>Almindelig</i> : urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
DepoCyt	<i>Meget almindelig</i> : svaghed <i>Almindelig</i> : smerter
Cytarabin	<i>Meget almindelig</i> : svaghed <i>Almindelig</i> : smerter

Alle patienter, som får DepoCyt, skal samtidigt behandles med dexamethason for at mildne symptomerne på araknoiditis. Toksiske virkninger kan være relateret til en enkelt dosis eller til kumulative doser. Da toksiske virkninger kan forekomme når som helst under behandlingen (selv om det er mest sandsynligt, at de forekommer i løbet af 5 dage efter indgiften), skal patienter, der får DepoCyt-behandling, konstant holdes under opsyn for udvikling af neurotoksicitet. Hvis patienter udvikler neurotoksicitet, skal efterfølgende doser af DepoCyt reduceres, og behandlingen skal standes, hvis toksicitet vedvarer.

Araknoiditis, en meget almindelig bivirkning forbundet med DepoCyt, er et syndrom, der ytrer sig ved flere bivirkninger. Forekomsten af disse bivirkninger, der muligvis afspejler meningeal irritation, er hovedpine (24 %), kvalme (18 %), opkastning (17 %), feber (12 %), nakkestivhed (3 %), nakkesmerter (4 %), rygsmerter (7 %), meningismus (< 1 %), krampe (6 %), hydrocephalus (2 %), og CSF pleocytose med eller uden ændret bevidsthedstilstand (1 %). Tabel 3 nedenfor viser disse bivirkninger for patienter behandlet med DepoCyt, og også for patienter behandlet med methotrexat og cytarabin.

Bivirkninger står opført efter MedDRA-betegnelsen for systemorganklasse og efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); og Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger, der muligvis afspejler meningeal irritation, hos fase II-, III- og IV-patienter	
Nervesystemet	
DepoCyt (n = 929 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : hovedpine <i>Almindelig</i> : krampe, erhvervet hydrocephalus, CSF pleocytosis <i>Ikke almindelig</i> : meningisme
Methotrexat (n = 258 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : hovedpine <i>Almindelig</i> : krampe, erhvervet hydrocephalus, meningisme
Cytarabin (n = 99 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : hovedpine <i>Almindelig</i> : krampe, meningisme
Mave-tarm-kanalen	
DepoCyt (n = 929 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : opkastning, kvalme
Methotrexat (n = 258 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : opkastning, kvalme
Cytarabin (n = 99 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : opkastning, kvalme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
DepoCyt (n = 929 perioder)	<i>Almindelig</i> : rygsmerter, nakkesmerter, nakkestivhed
Methotrexat (n = 258 perioder)	<i>Almindelig</i> : rygsmerter, nakkesmerter <i>Ikke almindelig</i> : nakkestivhed
Cytarabin (n = 99 perioder)	<i>Almindelig</i> : rygsmerter, nakkesmerter, nakkestivhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
DepoCyt (n = 929 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : feber
Methotrexat (n = 258 perioder)	<i>Almindelig</i> : feber
Cytarabin (n = 99 perioder)	<i>Meget almindelig</i> : feber

* Perioderne var på 2 uger, hvor patienten fik enten 1 dosis DepoCyt eller 4 doser cytarabin eller methotrexat. Cytarabin- og methotrexat-patienter, der ikke gennemførte alle 4 doser, er talt som en del af en periode.

Undersøgelser

Midlertidig forhøjelse af CSF-protein og hvide blodlegemer er blevet observeret hos patienter efter indgift af DepoCyt, og er også blevet observeret efter intratekal behandling med methotrexat eller cytarabin. Disse reaktioner er hovedsageligt blevet rapporteret efter markedsføringen af DepoCyt som spontane tilfælde-rapporter. Da disse reaktioner er blevet rapporteret fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at vurdere deres hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med DepoCyt. Overdosering af DepoCyt kan være forbundet med svær araknoiditis heri medregnet encephalopati.

I et tidligt ukontrolleret studie uden dexamethason-profylakse, blev der indgivet enkeltdoser op til 125 mg. En patient på 125 mg niveauet døde af encephalopati 36 timer efter at have fået DepoCyt intraventrikulært. Denne patient fik imidlertid samtidig strålebehandling af hele hjernen og havde tidligere fået intraventrikulær methotrexat.

Der findes ingen antidot mod intratekalt DepoCyt eller uindkapslet cytarabin frigivet fra DepoCyt. Udskiftning af cerebrospinalvæsken med isotonisk natriumkloridopløsning er udført i et tilfælde med intratekal overdosis af frit cytarabin og en sådan procedure kan overvejes i tilfælde af DepoCyt overdosering. Behandling af overdosering bør rettes mod opretholdelse af vitale funktioner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimetaboliter, pyrimidin-analoger, ATC kode L01BC01

Virkningsmekanisme

DepoCyt er en depotformulering af cytarabin udviklet til direkte indgift i cerebrospinalvæsken (CSF).

Cytarabin er et cellecyklusfase specifikt antineoplastisk middel, som kun påvirker celler i løbet af celledelingens S-fase. Cytarabin omdannes intracellulært til den aktive metabolit, cytarabin-5- triphosphat (ara-CTP). Virkningsmekanismen er ikke fuldt forstået, men det tyder på, at ara-CTP primært virker ved hæmning af DNA syntese. Inkorporering i DNA og RNA kan også bidrage til cytarabins cytotoxicitet. Cytarabin er cytotoxisk overfor en lang række prolifererende pattedyrceller i cellekultur.

Eksponeringsvarigheden af cytotoxiske koncentrationer på neoplastiske celler er vigtig for effekten af cellecyklusfase-specifikke antimetabolitter.

Farmakodynamiske virkninger

I *in vitro* studier, hvor mere end 60 celler linier blev undersøgt, påviste, at median-cytarabinkoncentrationen, som resulterede i 50 % væksthæmning (IC₅₀), var ca. 10 µM (2,4 µg/ml) ved 2 dages påvirkning og 0,1 µM (0,024 µg/ml) ved 6 dages påvirkning. Studierne viste også at mange massive tumorcelle-linier var følsomme overfor cytarabin, specielt efter længere tids påvirkning af cytarabin.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et åbent aktivt kontrolleret, klinisk multicenterstudie blev 35 patienter med lymfomatøs meningitis (med maligne celler fundet ved spinalvæske cytologi) randomiseret til intratekal behandling med enten DepoCyt (n=18) eller uindkapslet cytarabin (n=17). I induktionsfasens behandling af 1 måneds varighed blev DepoCyt givet intratekalt i en dosis på 50 mg hver 2. uge og uindkapslet cytarabin 50 mg 2 gange om ugen. De patienter, som ikke responderede, afbrød protokolbehandlingen efter 4 uger. De patienter, som opnåede respons (defineret som svind af maligne celler fra spinalvæsken i fravær af progression af neurologiske symptomer), fortsatte med at få konsoliderings- og vedligeholdelsesbehandling i op til 29 uger.

Respons blev observeret hos 13/18 (72 %, 95 % sikkerhedsintervaller: 47, 90) af DepoCyt patienterne versus 3/17 (18 % patienter, 95 % sikkerhedsintervaller: 4, 43) i den uindkapslede arm. En statistisk signifikant sammenhæng mellem behandling og respons blev observeret (Fisher's eksakte test p-værdi= 0,002). Hovedparten af DepoCyt patienterne fortsatte udover induktionen og fik yderligere behandling. DepoCyt patienterne fik en median på 5 perioder (doser) pr. patient (spændvidde 1 til 10 doser) med en median behandlingstid på 90 dage (spændvidde 1 til 207 dage).

Der blev ikke registreret statistisk signifikante forskelle i sekundære endepunkter såsom varighed af respons, progressionsfri overlevelse, neurologiske tegn og symptomer, Karnofsky performance status, livskvalitet og samlet overlevelse. Median progressionsfri overlevelse (defineret som tid til neurologisk progression eller død) var for alle behandlede patienter henholdsvis 77 versus 48 dage for DepoCyt versus uindkapslet cytarabin. Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 24 % for DepoCyt versus 19 % for uindkapslet cytarabin.

Pædiatrisk population

I et åbent, ikke-sammenlignende dosisoptrappingsstudie omfattende 18 pædiatriske patienter (4–19 år) med leukæmisk meningitis eller neoplastisk meningitis forårsaget af primær hjernetumor blev en intratekal dosis på 35 mg identificeret som den maksimalt tålte dosis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analyse af de tilgængelige farmakokinetiske data viser imidlertid, at der ses toppe af frit cytarabin indenfor 5 timer både i ventriklen og lumbalsækken efter intratekal DepoCyt indgift hos patienter enten via lumbalsækken eller via et intraventrikulært reservoir. Toppene følges af en bifasisk eliminationsprofil bestående af et initialt brat fald efterfulgt af et langsomt fald med en terminalfase- halveringstid på 100 - 263 timer ved et dosisinterval på 12,5 mg til 75 mg. I modsætning hertil viste intratekal indgift af 30 mg frit cytarabin en bifasisk cerebrospinalvæske koncentrationsprofil med en terminalfasehalveringstid på ca. 3,4 timer.

Farmakokinetiske parametre ved DepoCyt (75 mg) hos patienter med neoplastisk meningitis, hos hvem lægemidlet blev indgivet enten intraventrikulært eller ved lumbalpunktur, tyder på, at eksponeringen over for det aktive stof i ventrikulær- eller lumbalrum er ens uanset indgiftsvej. Desuden øger formuleringen, sammenlignet med frit cytarabin, den biologiske halveringstid med en faktor 27 til 71 afhængig af administrationsvej og den undersøgte kompartment. Koncentrationerne af indkapslet cytarabin og tællinger af lipidpartiklerne, hvori cytarabin er indkapslet fulgte et lignende fordelingsmønster. Efter ventrikulær injektion af DepoCyt steg AUC for frit og indkapslet cytarabin lineært med stigende dosis, hvilket indikerer, at frigivelsen af cytarabin fra DepoCyt og cytarabins farmakokinetik er lineær i human cerebrospinalvæske.

Fordeling

Fordelingshastigheden af cytarabin fra cerebrospinalvæske til plasma er langsom og omdannelsen til uracil arabinosid (ara-U), den inaktive metabolit i plasma, er hurtig. Systemisk cytarabinksporing er fastslået som værende ubetydelig efter intratekal indgift af 50 og 75 mg DepoCyt.

Biotransformation

Cytarabins primære eliminationsvej er omdannelse til den inaktive forbindelse ara-U (1-β-D-arabinofuranosyluracil eller uracilarabinosid), fulgt af udskillelse af ara-U via urinen. I modsætning til systemisk administreret cytarabin, som hurtigt metaboliseres til ara-U, er omdannelsen til ara-U i cerebrospinalvæsken ubetydelig efter intratekal indgift p.g.a. den signifikant lavere cytidin-deaminaseaktivitet i CNS-væv og cerebrospinalvæske. Elimineringshastigheden for cytarabin i cerebrospinalvæske er sammenlignelig med cerebrospinalvæske bulk flow hastigheden på 0,24 ml/min.

Elimination

Fordeling og eliminering af cytarabin og af den dominerende fosfolipidkomponent af lipidpartiklen (DOPC) efter intratekal indgift af DepoCyt er undersøgt hos gnave. Radioaktivt mærket cytarabin og DOPC blev hurtigt fordelt overalt i centralnervesystemet. Mere end 90 % cytarabin var udskilt på dag 4 og yderligere 2,7 % efter 21 dage. Resultaterne tyder på, at lipidkomponenterne undergår hydrolyse og for størstedelen inkorporeres i vævene efter nedbrydning i det intratekale rum.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

En gennemgang af tilgængelige toksikologiske data for lipidbestanddelene (DOPC og DPPG) eller fosfolipider svarende til dem, der er i DepoCyt, tyder på, at sådanne lipider tolereres godt af forskellige dyrearter selv ved administration i længere perioder ved doser i g/kg området.

Resultaterne af akutte og subakutte toksicitetsstudier på aber tyder på, at intratekalt DepoCyt blev tolereret i dosering på op til 10 mg (sammenligneligt med human dosering på 100 mg). Let til moderat inflammation af meninges i rygmarv og hjerne og/eller astrocytaktivering blev observeret hos dyr, der fik intratekalt DepoCyt. Disse forandringer blev betragtet som værende i overensstemmelse med de toksiske virkninger af andre intratekale stoffer såsom uindkapslet cytarabin. Lignende forandringer (almindeligvis beskrevet som minimale til lette) blev også observeret hos nogle dyr, der fik DepoFoam alene (DepoCyt vesikler uden cytarabin), men ikke hos kontroldyr, der fik natriumkloridopløsning. Studier på mus, rotter og hunde har vist, at frit cytarabin er yderst toksisk for det hæmopoietiske system.

Der er ikke udført carcinogenicitets-, mutagenicitets- eller fertilitetsstudier med DepoCyt. Cytarabin, den aktive substans, er mutagen i *in vitro* tests og klastogent *in vitro* (kromosom aberrationer og søster kromatid udveksling i humane leukocyter) og *in vivo* (kromosom aberrationer og søster kromatid udveksling assay i gnaver-knoglemarv, muse micronucleus assay). Cytarabin forårsager omdannelse af hamster embryoceller og rotte H43 celler *in vitro*. Cytarabin er klastogent i meiotiske celler. Der opstod en dosis-afhængig forøgelse i spermahoved-abnormiteter og kromosom aberrationer hos mus, der fik intraperitoneal (i.p.) cytarabin. Der er ingen studier tilgængelige i litteraturen, der belyser cytarabins virkning på fertiliteten. Da den systemiske eksponering overfor frit cytarabin efter intratekal DepoCyt behandling er ubetydelig, er risikoen for nedsat fertilitet sandsynligvis lille.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cholesterol
Triolein
Dioleoylphosphatidylcholin (DOPC)
Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG)
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Der er ikke udført formelle undersøgelser af farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem DepoCyt og andre lægemidler. DepoCyt bør ikke fortyndes eller blandes med andre lægemidler, da enhver ændring i koncentration eller pH kan påvirke stabiliteten af mikropartiklerne.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter åbning første gang: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstiden og -betingelserne under brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 4 timer ved 18-22 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 - 8 °C). Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1 hættglas, der er lukket med en fluororesinbeklædt butylgummiprop, forseglet med en aluminiums flip-off kapsel og indeholder 50 mg cytarabin i 5 ml suspension.

DepoCyt leveres enkeltvis i æsker; hver æske indeholder et hættglas med én dosis.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tilberedning af DepoCyt

Givet dets toksiske beskaffenhed bør der tages specielle forholdsregler ved håndteringen af DepoCyt. Vi henviser til afsnit "Forholdsregler ved håndtering og bortskaffelse af DepoCyt" nedenfor.

Hætteglas bør have mulighed for at blive varmet op til stuetemperatur (18 – 22 °C) i mindst 30 minutter og bør vendes blidt for at genfordele partiklerne, umiddelbart før væsken trækkes op af hætteglasset. Kraftig omrystning bør undgås. Ingen yderligere rekonstitution eller fortynding er nødvendig.

Administration af DepoCyt

DepoCyt må udelukkende indgives intratekalt.

DepoCyt bør trækkes op af hætteglasset umiddelbart før indgift. Da hætteglasset er til engangsbrug og ikke indeholder konserveringsmiddel, bør lægemidlet anvendes inden 4 timer efter optrækning fra hætteglasset. Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres og må ikke anvendes senere. DepoCyt må ikke blandes med andre lægemidler (se pkt. 6.2). Suspensionen må ikke fortyndes.

Der må ikke anvendes in-line filtre ved administration af DepoCyt. DepoCyt indgives direkte i cerebrospinalvæsken via et intraventrikulært reservoir eller ved direkte injektion i lumbalsækken. DepoCyt skal injiceres langsomt i løbet af 1 - 5 minutter. Efter indgift ved lumbalpunktur, bør patienten instrueres til at ligge fladt ned en time. Patienten bør holdes under observation af lægen for akutte toksiske reaktioner.

Alle patienter bør starte med dexamethason 4 mg 2 gange daglig enten peroralt eller intravenøst i 5 dage begyndende fra dagen for DepoCyt injektionen.

Forholdsregler ved håndtering og bortskaffelse af DepoCyt

Følgende forsigtighedsregler er opstillet p.g.a. stoffets toksicitet:

- Personalet bør undervises i god teknik til håndtering af anticancer midler;
- Kvindelige og mandlige medarbejdere, som prøver at få børn og kvindelige medarbejdere, som er gravide, bør undtages fra arbejde med substansen;
- Personale bør bære beskyttelsesudstyr: Beskyttelsesbriller, kittel, engangshandsker og maske;
- Der bør defineres et specielt område til præparationen (fortrinsvis under et system med laminar air flow). Arbejdsfladen bør beskyttes med plastikforet, vandabsorberende engangspapir;
- Alle artikler, som anvendes ved indgift eller rengøring, bør anbringes i højrisiko affaldsposer til forbrænding ved høj temperatur;
- I tilfælde af utilsigtet kontakt med huden bør de eksponerede områder vaskes omgående med vand og sæbe;
- I tilfælde af kontakt med slimhinder, bør de eksponerede områder behandles øjeblikkeligt med skylning med rigeligt vand og der bør søges lægehjælp.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/187/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. juli 2001

Dato for seneste fornyelse: 11. juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jvf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DepoCyte 50 mg injektionsvæske, suspension
Cytarabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg cytarabin (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: kolesterol, triolein, dioleoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylglycerol, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
1 stk. 5 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intratekal anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/01/187/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>
<Ikke relevant.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

<Ikke relevant.>

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DepoCyte 50 mg injektionsvæske suspension
Cytarabin

Intratekal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml.

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

DepoCyte 50 mg injektionsvæske, suspension Cytarabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, inden du får DepoCyte
3. Sådan får du DepoCyte
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

DepoCyte anvendes til behandling lymfomatøs meningitis.

Lymfomatøs meningitis er en tilstand, hvor svulstceller har invaderet væsken eller membranerne, der omgiver hjernen og rygmarven.

DepoCyte bruges hos voksne til at dræbe lymfomsvulstceller.

2. Det skal du vide, inden du får DepoCyte

De må ikke få DepoCyte

- hvis du er allergisk over for cytarabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (jvf. listen pkt. 6).
- hvis du har betændelse i hjernebinderne.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er rapporteret alvorlige neurologiske bivirkninger ved anvendelse af DepoCyte. Symptomer har omfattet indvirkning på nervesystemet (f.eks. krampe, smerter, følelsesløshed og snurren, blindhed og synsforstyrrelser). Din læge vil kontrollere dig regelmæssigt for disse symptomer.

Hvis du har fået ordineret dexamethasontabletter, skal du sørge for at tage dem som anvist, da de reducerer risikoen for bivirkninger, forårsaget af DepoCyte.

Hvis bivirkningerne bliver værre, eller du får nye bivirkninger, skal du fortælle det til lægen.

Brug af anden medicin og DepoCyte

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

DepoCyte bør ikke gives til gravide kvinder, idet det eventuelt vil kunne skade et ufødt barn. Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende pålidelige svangerskabsforebyggelsesmetoder for at undgå graviditet, mens de behandles med DepoCyte.

Mænd i DepoCyt behandling bør anvende en pålidelig præventionsmetode.

Kvinder bør ikke amme under behandlingen, da DepoCyt kan gå over i modermælken.

Trafik og arbejdssikkerhed:

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle under behandlingen. Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner under behandlingen.

3. Sådan får du DepoCyt

DepoCyt bliver sprøjtet ind i rygmarsvæsken eller i rygmarsvindesækken i lænden af en kompetent læge, der har erfaring i kræftbehandling. DepoCyt må ikke indgives på nogen anden måde. Indsprøjtningerne gives langsomt i løbet af 1-5 minutter, og du vil måske blive bedt om at ligge fladt ned den efterfølgende time.

Du vil også få dexamethason, sædvanligvis som tabletter, men muligvis som indsprøjtning gennem blodårerne i 5 dage efter hver DepoCyt dosis, for at medvirke til at mindske de bivirkninger, som måtte opstå.

Inden DepoCyt anvendes, skal hætteglasset varmes op til stuetemperatur (18-22 °C) i mindst 30 minutter. Lige inden DepoCyt trækkes ud, skal hætteglasset forsigtigt vendes på hovedet, så partiklerne bliver ensartet blandet. Det må ikke rystes kraftigt.

Der skal tages korrekte forholdsregler ved håndtering og administration af et cytotoxisk lægemiddel (korrekt håndteringsteknik, anvendelse af særligt egnet område, beskyttelsesbeklædning, procedurer hvor risiko for kontaminering undgås). Personale, som er gravid eller forsøger at få børn (mænd og kvinder), bør ikke arbejde med DepoCyt. I tilfælde af utilsigtet kontakt med slimhinder skal disse omgående vaskes med rigeligt vand, og der skal søges lægehjælp.

DepoCyt skal trækkes ud af hætteglasset lige inden administrationen; dette lægemiddel skal anvendes i løbet af 4 timer efter, at det er trukket ud af hætteglasset. Ubrugt lægemiddel skal kasseres og må ikke bruges senere. DepoCyt må ikke blandes med andre lægemidler. Der må ikke anvendes integrerede filtre, når DepoCyt administreres.

DepoCyt skal anvendes som leveret uden yderligere fortynding. Dosis til voksne er 50 mg (et hætteglas DepoCyt).

Til behandling af lymfomatøs meningitis gives DepoCyt i henhold til følgende behandlingsplaner:

Opstartsbehandling: Et hætteglas DepoCyt (50 mg) givet hver 14. dag i 2 doser (uge 1 og 3).

Opfølgende behandling: Et hætteglas DepoCyt (50 mg) givet hver 14. dag i 3 doser (uge 5, 7 og 9) efterfulgt af yderligere en dosis i uge 13.

Vedligeholdelsesbehandling: Et hætteglas DepoCyt (50 mg) givet hver 28. dag i 4 doser (ugerne 17, 21, 25 og 29).

Hvis du har fået for meget DepoCyt:

Den anbefalede dosis vil blive givet til dig af lægen efter behov. Der findes ingen modgift mod DepoCyt. Behandlingen af overdosering bør rettes mod opretholdelse af de livsvigtige funktioner.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkninger kan forekomme efter hver injektion, som regel i løbet af de første fem dage.

Din læge vil tale med dig om disse og vil forklare de mulige risici og fordele ved din behandling. Hyppigheden af mulige bivirkninger, der står opført nedenfor, klassificeres på følgende måde: meget almindelig (rammer mere end 1 bruger ud af 10); almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 100); ikke almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 1.000); sjælden (rammer 1 til 10 brugere ud af 10.000); meget sjælden (rammer mindre end 1 bruger ud af 10.000); vides ikke (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data).

Bivirkningerne af DepoCyte kan blive mere alvorlige, når DepoCyte gives sammen med andre kemoterapeutiske midler.

Oplys sundhedspersonalet, der kontrollerer dig i løbet af denne periode, hvis du får:

Meget almindelig (rammer mere end 1 ud af 10 patienter)

- Kvalme og/eller opkastning
- Svaghed
- Konfusion
- Feber
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Rysten

Almindelig (rammer mindre end 1 ud af 10, men mere end 1 ud af 100 patienter)

- Rygsmerter
- Krampe
- Nakkesmerter
- Stiv eller usmidig hals
- Infektion af meninges
- Træthed
- Smerter, følelsesløshed eller snurren (prikkende fornemmelse)
- Blindhed og andre synsforstyrrelser
- Høretab
- Vedvarende eller ekstrem søvnighed
- Delvis lammelse

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, der ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står efter EXP på æsken og hætteglasset. Udløbsdatoen er den sidste dag i nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

DepoCyte skal anvendes så snart som muligt efter at være blevet åbnet første gang og skal normalt anvendes i løbet af 4 timer (opbevares ved 18 – 22 °C).

DepoCyte er en steril hvid til råhvid suspension. Denne medicin må ikke anvendes, hvis der observeres kraftig misfarvning eller ændret udseende, eller hvis beholderen er defekt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. DepoCyte indeholder cytarabin og skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DepoCyte indeholder

- Aktivt stof: Cytarabin. 1 ml suspension indeholder 10 mg cytarabin. Hvert 5 ml hætteglas indeholder 50 mg cytarabin.
- Øvrige indholdsstoffer: cholesterol, triolein, dioleoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylglycerol, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

DepoCyte er en hvid til råhvid suspension til injektion, der leveres i et hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 5 ml suspension til en enkelt injektion. Hver pakke indeholder et enkelt hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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/Fel: +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

Denne indlægsseddel blev senest ændret maj 2015

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.