

*Nebereģistrēotais vaļstīnīs preparātas*

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DepoCyte 50 mg injekcinė suspensija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml suspensijos yra 10 mg citarabino.

Kiekviename 5 ml flakone yra 50 mg citarabino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Baltos arba balkšvos spalvos suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Intratekaliniam limfomos sukulto meningito gydymui. Daugumai pacientų toks gydymas bus ligos simptomus lengvinančio gydymo dalis.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

DepoCyte gali būti vartojamas tik prižiūrint gydytojui, įgudusiam gydyti vėžio chemoterapijos preparatais.

#### Dozavimas

##### *Vaikams*

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 skyrių). Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Nerekomenduojama DepoCyte skirti vaikams ir paaugliams, kol neįrodytas vaisto saugumas ir veiksmingumas.

##### *Suaugę ir senyn žmonės*

Limfomos sukeltam meningitui gydyti dozė suaugusiems pacientams – 50 mg (vienas flakonas) vartojamas intratekaliai (juosmeninės punkcijos būdu ar į skilvelius per Ommaya rezervuarą). Toliau pateikiama rekomenduojamas indukcijos, konsolidacinio ir palaikomojo gydymo režimas.

Indukcinis gydymas. Vartojama po 50 mg 2 kartus kas 14 dienų (1 ir 3 savaitę).

Konsolidacinis gydymas. Vartojama po 50 mg 3 kartus kas 14 dienų (5, 7 ir 9 savaitę), paskui 13 savaitę gali būti skiriama papildoma 50 mg dozė.

Palaikomasis gydymas. Vartojama po 50 mg 4 kartus kas 28 dienas (17, 21, 25 ir 29 savaitę).

## Vartojimo metodas

DepoCyte injekuojamas lėtai (per 1–5 minutes) tiesiai į cerebrospinalinį skystį (CSF) per intraskilvelinį rezervuarą arba tiesiogiai injekuojamas į juosmeninį maišelį. Po vaisto suleidimo juosmeninės punkcijos būdu pacientui reikėtų rekomenduoti valandą pagulėti lygioje vietoje. Visi pacientai turi pradėti vartoti deksametazoną 4 mg du kartus per dieną arba *per os*, arba į veną 5 dienas pradedant nuo DepoCyte injekcijos dienos.

DepoCyte vartoti kitokiu būdu negalima.

DepoCyte turi būti vartojamas toks, koks yra pagamintas; skiesti šio vaisto draudžiama (žr. 6.2 skyrių).

Gydytojas turi stebėti, ar pacientams nepasireiškia greitos toksinės reakcijos.

Jei pasireiškia neurotoksinis poveikis, dozę reikia sumažinti iki 25 mg. Jei jis išlieka, gydymas DepoCyte turi būti nutrauktas.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi smegenų dangalų infekcija.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kad sušvelnėtų arachnoidito simptomai (žr. 4.8 skyrių), kurie yra labai dažnai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai, pacientai, gydomi DepoCyte, tuo pat metu turi būti gydomi ir kortikosteroidais (pvz., deksametazonu).

Arachnoiditas – tai sindromas, pirmiausia pasireiškiantis pykinimu, vėmimu, galvos skausmu ir karščiavimu. Jei cheminės kilmės arachnoiditas nebus gydomas, liga gali būti mirtina.

Pacientus būtina informuoti apie galimus nepageidaujamus reiškinius: galvos skausmą, pykinimą, vėmimą ir karščiavimą, taip pat apie ankstyvuosius neurotoksinio poveikio požymius ir simptomus. Kiekvieno DepoCyte ciklo pradžioje labai svarbu kartu skirti deksametazono. Jei pasireiškia neurotoksinio poveikio simptomai arba vartojamas geriamasis deksametazonas blogai toleruojamas, pacientai turi kreiptis medicinos pagalbos.

Citarabino vartojimas intratekaliai yra susijęs su pykinimu, vėmimu ir sunkiu toksiniu poveikiu centrinei nervų sistemai, kuris gali sukelti ilgalaikį sutrikimą, įskaitant aklumą, mielopatiją ir kitą neurologinį toksinį poveikį.

DepoCyte vartojant kartu su kitais neurotoksiškais chemoterapiniais preparatais ar kartu taikant kaukolės ar stuburo švitinimą, gali padidėti neurotoksinio poveikio rizika.

Su intratekaliniu vaistų skyrimu gali būti siejamas ir infekcinis meningitas. Gydant DepoCyte preparatu, taip pat pasitaikė hidrocefalijos atvejų, kuriuos, tikėtina, sukėlė arachnoiditas.

Dėl cerebrospinalinio skysčio cirkuliacijos blokados ar sumažėjimo cerebrospinaliniame skystyje gali padidėti citarabino koncentracija, o kartu – ir neurotoksinio poveikio rizika. Todėl, kaip ir bet kokio intratekalinio citotoksinio gydymo atveju, reikia apsvarstyti cerebrospinalinio skysčio cirkuliacijos įvertinimo poreikį prieš pradedant gydymą.

Nors po intratekalinio gydymo ryški sisteminė laisvo citarabino ekspozicija nėra tikėtina, kai kurių poveikio kaulų čiulpų funkcijai galimybių atmesti negalima. Sisteminis toksinis poveikis, susijęs su intraveniniu citarabino vartojimu, visų pirma pasireiškia kaulų čiulpų slopinimu: leukopenija,

trombocitopenija ir anemija. Todėl rekomenduojama stebėti kraujodaros sistemos būklę.

Po intraveninio citarabino vartojimo anafilaksinės reakcijos pasireiškė retai.

Kadangi DepoCyte dalelių dydis ir išvaizda primena leukocitus, cerebrospinalinio skysčio tyrimų rezultatus po vartojimo reikėtų interpretuoti apdairiai.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Aiškios intratekaliai vartojamo DepoCyte sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais nustatyta nebuvo.

DepoCyte sąveika su kitais antineoplastiniais preparatais, vartojamais intratekaliai, ištirta nebuvo.

Intratekalinis citarabino kartu su kitais citotoksinaisiais preparatais vartojimas gali padidinti neurotoksinio poveikio riziką.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys/vyrų ir moterų kontracepcija

Nepaisant nedidelės tariamos rizikos, galinčioms pastoti moterims, kol nebus įsitikinta, kad nėštumo nėra, tokio gydymo skirti negalima, o gydymo metu šios moterys turi naudoti patikimas kontraceptines priemones.

Dėl galimo citarabino mutageninio poveikio, kuris gali sukelti chromosomų pažeidimus žmogaus spermatozoiduose, vyrams, gydomiems DepoCyte, ir jų partnerėms turi būti rekomenduota vartoti patikimas kontraceptines priemones.

##### Nėštumas

Teratologiniai tyrimai su gyvūnais nebuvo atlikti, taip pat nebuvo adekvačių ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis.

Citarabinas yra veiklioji DepoCyte medžiaga, kuri, skiriant sistemiskai nėštumo, ypač pirmojo trimestro, metu gali sukelti vaisiaus pažeidimą. Tačiau susirūpinimas dėl vaisiaus pažeidimo po intratekalinio DepoCyte vartojimo yra mažas, kadangi sisteminis citarabino poveikis yra nereikšmingas. Nepaisant nedidelės tariamos rizikos, galinčioms pastoti moterims, kol nebus įsitikinta, kad nėštumo nėra, tokio gydymo skirti negalima, o gydymo metu šios moterys turi naudoti patikimas kontraceptines priemones.

##### Žindymas

Nėra žinoma, ar citarabinas, vartojamas intratekaliai, išskiriamas į moters pieną. Sisteminė laisvo citarabino ekspozicija po intratekalinio gydymo DepoCyte buvo nereikšminga. Dėl galimo išsiskyrimo į moters pieną ir sunkaus nepageidaujamo poveikio žindomiems kūdikiams DepoCyte skirti žindyvėms nerekomenduojama.

##### Vaisingumas

Vaisingumo tyrimai DepoCyte reprodukciniam toksiškumui įvertinti nebuvo atlikti. Kadangi sisteminis laisvo citarabino poveikis, skiriant DepoCyte intratekaliai yra nereikšmingas, vaisingumo pažeidimo rizika yra maža (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Nėra duomenų, aiškiai rodančių DepoCyte įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, remiantis pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis, pacientams gydymo metu turi būti

rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

I-IV fazės klinikiniuose tyrimuose dažniausios su DepoCyte vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (23 %), arachnoiditas (16 %), pireksija (14 %), bendras silpnumas (13 %), pykinimas (13 %), vėmimas (12 %), sumišimas (11 %), viduriavimas (11 %), trombocitopenija (10 %) ir nuovargis (6 %).

I-IV fazės klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems limfomos meningitu ir gydomiems arba DepoCyte arba citarabinu, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pagal dažnį (labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retos ( $< 1/10\,000$ )) pateiktos toliau 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>I lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios &gt; 10% ciklų bet kurios I–IV tyrimo fazės gydamosios grupės pacientams, sergantiems limfomos meningitu, kuriems buvo skiriama 50 mg DepoCyte (n = 151 ciklų) arba citarabino (n = 99 ciklų)</b>	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Labai dažni:</i> trombocitopenija
Citarabinas	<i>Labai dažni:</i> trombocitopenija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Labai dažni:</i> arachnoiditas, sumišimas, galvos skausmas
Citarabinas	<i>Labai dažni:</i> arachnoiditas, galvos skausmas <i>Dažni:</i> sumišimas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Labai dažni:</i> viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Citarabinas	<i>Labai dažni:</i> viduriavimas, vėmimas, pykinimas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
DepoCyte	<i>Labai dažni:</i> silpnumas, pireksija <i>Dažni:</i> nuovargis
Citarabinas	<i>Labai dažni:</i> silpnumas, pireksija, nuovargis

\*Indukcinio ir palaikomojo ciklo trukmė – atitinkamai 2 ir 4 savaitės, kurių metu pacientams buvo skiriama atitinkamai po 1 DepoCyte preparato dozę arba po 4 citarabino dozes. Pacientai, kurie nebaigė vartoti visų 4 citarabino ciklo dozių, priskiriami prie pilną ciklą baigusiuoju pacientų.

#### Nervų sistemos sutrikimai

DepoCyte gali sukelti sunkų toksinį neurologinį poveikį.

Citarabino leidimas intratekaliniu būdu gali sąlygoti mielopatiją (3 %) ir kitą toksinį neurologinį poveikį, kartais sąlygojantį nuolatinį neurologinį deficitą. Po DepoCyte leidimo intratekaliai pranešta apie sunkų toksinį poveikį centrinei nervų sistemai, įskaitant persistuojančias konvulsijas (7 %), išreikštą mieguistumą (3 %), hemiplegiją (1 %), regėjimo sutrikimus, įskaitant aklumą (1 %), kurtumą (3 %) galvinių nervų paralyžių (3 %). Taip pat stebėti periferinės neuropatijos simptomai ir požymiai, tokie kaip skausmas (1 %), nutirpimas (3 %), parestezija (3 %), hipoestezija (2 %), silpnumas (13 %) ir žarnyno (3 %) bei šlapimo pūslės veiklos sutrikimai (nelaikymas) (1 %), kai kuriais atvejais apie neurologinių požymių ir simptomų derinį buvo pranešta kaip apie *cauda equina* sindromą (3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, atspindinčios galimą toksinį neurologinį poveikį, išvardinti 2 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir pagal dažnį: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ir nedažnos (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, atspindinčios galimą toksinį neurologinį poveikį II, III ir IV tyrimo fazės tiriamiesiems, kuriems buvo skiriama 50 mg DepoCyte (n = 99 ciklai) arba citarabino (n = 84 ciklai)**

<b>Psichikos sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> mieguistumas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> mieguistumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> cauda equina sindromas, konvulsijos, galvinių nervų paralyžiai, hipoestezija, mielopatija, parestezija, hemiplegija, nutirpimas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> cauda equina sindromas, konvulsijos, galvinių nervų paralyžiai, hipoestezija, mielopatija, parestezija, hemiplegija, nutirpimas
<b>Akių sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> regėjimo sutrikimai, aklumas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> regėjimo sutrikimai, aklumas
<b>Ausų ir labirinto sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> kurtumas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> kurtumas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> žarnyno veiklos sutrikimas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> žarnyno veiklos sutrikimas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
DepoCyte	<i>Dažni:</i> šlapimo nelaikymas
Citarabinas	<i>Dažni:</i> šlapimo nelaikymas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
DepoCyte	<i>Labai dažni:</i> silpnumas <i>Dažni:</i> skausmas
Citarabinas	<i>Labai dažni:</i> silpnumas <i>Dažni:</i> skausmas

Kad sušvelnėtų arachnoidito simptomai, visi pacientai, gydomi DepoCyte, kartu turi būti gydomi deksametazonu. Toksinis poveikis gali būti susijęs su vienkartinė ar susikaupusia doze. Kadangi toksinis poveikis gali atsirasti bet kuriuo gydymo metu (nors dažniausiai jis atsiranda per 5 dienas), DepoCyte gydomi pacientai dėl galinčio pasireikšti neurotoksinio poveikio turi būti nuolat stebimi. Jei toks poveikis pacientams pasireiškė, tolesnės DepoCyte dozės turi būti sumažintos. Jei toksinis poveikis išlieka, gydymas DepoCyte turi būti nutrauktas.

Arachnoiditas – labai dažna su DepoCyte susijusi nepageidaujama reakcija, tai sindromas pasireiškiantis skirtingomis nepageidaujamomis reakcijomis. Nepageidaujamos reakcijos, atspindinčios galimą smegenų dangalų sudirginimą, yra galvos skausmas (24 %), pykinimas (18 %), vėmimas (17 %), pireksija (12 %), kaklo raumenų sustingimas (3 %), kaklo skausmas (4 %), nugaros skausmas (7 %), meningizmas (<1 %), konvulsijos (6 %), hidrocefalija (2 %) ir cerebrospinalinio skysčio pleocitozė su sąmonės užtemimais ar be jų (1 %). Toliau 3 lentelėje išvardintos šios reakcijos DepoCyte gydytiems pacientams bei metotreksatu ir citarabinu gydytiems pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pagal dažnį: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ir nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, atspindinčios galimą smegenų dangalų sudirginimą II, III ir IV tyrimo fazės tiriamiesiems**

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
DepoCyte (n = 929 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> galvos skausmas <i>Dažni:</i> konvulsijos, įgyta hidrocefalija, cerebrospinalinio skysčio pleocitozė <i>Nedažni:</i> meningizmas
Metotreksatas (n = 258 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> galvos skausmas <i>Dažni:</i> konvulsijos, įgyta hidrocefalija, meningizmas
Citarabinas (n = 99 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> galvos skausmas <i>Dažni:</i> konvulsijos, meningizmas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
DepoCyte (n = 929 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> vėmimas, pykinimas
Metotreksatas (n = 258 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> vėmimas, pykinimas
Citarabinas (n = 99 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> vėmimas, pykinimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
DepoCyte (n = 929 ciklai)	<i>Dažni:</i> nugaros skausmas, kaklo skausmas, kaklo raumenų sustingimas
Metotreksatas (n = 258 ciklai)	<i>Dažni:</i> nugaros skausmas, kaklo skausmas <i>Nedažni:</i> kaklo raumenų sustingimas
Citarabinas (n = 99 ciklai)	<i>Dažni:</i> nugaros skausmas, kaklo skausmas, kaklo raumenų sustingimas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
DepoCyte (n = 929 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> pireksija
Metotreksatas (n = 258 ciklai)	<i>Dažni:</i> pireksija
Citarabinas (n = 99 ciklai)	<i>Labai dažni:</i> pireksija

\*Ciklo trukmė – 2 savaitės, per kurias pacientams buvo skiriama po 1 DepoCyte preparato dozė arba po 4 citarabino ar metotreksato dozės. Pacientai, kurie nebaigė vartoti visų 4 citarabino ar metotreksato ciklo dozių, priskiriami prie nepilną ciklą baigusiuoju pacientų.

#### Tyrimai

Po DepoCyte ir intratekalinio metotreksato ar citarabino vartojimo pacientams cerebrospinaliniame skystyje buvo nustatytas laikinas baltymų ir leukocitų koncentracijos padidėjimas. Apie šias reakcijas dažniausiai buvo pranešama DepoCyte esant rinkoje kaip apie spontaniškus atvejus. Kadangi šios reakcijos pasireiškė neapibrėžto dydžio pacientų grupėje, jų dažnio įvertinti neįmanoma.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

#### **4.9 Perdozavimas**

DepoCyte perdozavimo atvejų nepastebėta. Perdozavus DepoCyte gali pasireikšti sunkus arachnoiditas, taip pat encefalopatija.

Atliekant ankstesnius nekontroliuojamus tyrimus, per kuriuos deksametazono profilaktika netaikyta, buvo skiriamos vienkartinės 125 mg dozės. Vienas pacientas, gavęs 125 mg lygio dozę, mirė nuo encefalopatijos po 36 valandų nuo DepoCyte suleidimo į skilvelius. Tačiau šiam pacientui kartu buvo taikomas visų smegenų švitinimas, o anksčiau jam į skilvelius buvo suleista metotreksato.

Nuo intratekaliai vartojamo DepoCyte ar iš DepoCyte atsilaisvinančio neinkapsuliuoto citarabino priešnuodžių nėra. Intratekalinio laisvo citarabino perdozavimo atveju cerebrospinalinis skystis buvo pakeistas izotoniniu natrio chlorido tirpalu. Ši procedūra gali būti taikoma DepoCyte perdozavimo atveju. Perdozavimo atveju gydymo taktika turi remtis gyvybinių funkcijų palaikymu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antimetabolitai, pirimidino analogai, ATC kodas – L01BC01

#### Veikimo mechanizmas

DepoCyte yra pailginto atpalaidavimo citarabino forma, skirta tiesiogiai suleisti į cerebrospinalinį skystį (CSF).

Citarabinas yra specifiskas ląstelės dalijimosi ciklo fazės antineoplastinis preparatas, veikiantis ląsteles tik dalijimosi ciklo S fazėje. Ląstelėje citarabinas verčiamas citarabino 5'-trifosfatu (ara-CTP), kuris yra aktyvus metabolitas. Veikimo būdas nėra visiškai aiškus, tačiau atrodo, kad ara-CTP pirmiausia slopina DNR sintezę. Susijungimas su DNR ir RNR taip pat gali lemti citarabino citotoksiškumą. Citarabinas yra citotoksiškas daugumai besidalijančių žinduolių ląstelių kultūrų.

Ląstelės ciklui specifiskų antimetabolitų veiksmingumui labai svarbi navikinių ląstelių ekspozicijos trukmė esant citotoksinėms koncentracijoms.

#### Farmakodinaminis poveikis

*In vitro* tyrimai, per kuriuos buvo stebima daugiau kaip 60 ląstelių linijų, parodė, kad vidutinė citarabino koncentracija, sukianti 50 % augimo slopinimą (IC<sub>50</sub>) buvo apie 10 μM (2,4 μg/ml), jei ekspozicija truko 2 dienas, ir 0,1 μM (0,024 μg/ml), jei ekspozicija truko 6 dienas. Tyrimai taip pat parodė daugumos solidinių navikų ląstelių linijų jautrumą citarabinui, dažniausiai po ilgesnės citarabino ekspozicijos.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atvirų, aktyviai kontroliuojamų multicentrinų klinikinių tyrimų metu 35 pacientai, sergantys limfominiu meningitu (piktybinės ląstelės citologiškai rastos cerebrospinaliniame skystyje), buvo atrinkti atsitiktiniu būdu intratekaliniam gydymui arba DepoCyte (n=18), arba neinkapsuliuotu citarabinu (n=17). Vieno mėnesio trukmės indukcinės gydymo fazės laikotarpiu DepoCyte buvo vartojamas intratekaliai po 50 mg kas 2 savaites, o neinkapsuliuotas citarabinas – 50 mg du kartus per savaitę. Nereaguojantiems į gydymą pacientams po 4 savaičių gydymas buvo nutrauktas. Pacientams, kurie reaguavo į gydymą (navikinių ląstelių išnykimas cerebrospinaliniame skystyje nesant progresuojančios nefrologinės simptomatikos), 29 savaites buvo skiriamas konsolidacinis ir palaikomasis gydymas.

Gydomas poveikis buvo nustatytas 13/18 (72 %, 95 % pasikliautiniai intervalai – 47, 90) DepoCyte vartojusių pacientų, palyginti su 3/17 (18 % pacientų, 95 % pasikliautiniai intervalai – 4, 43) pacientų, gydytų neinkapsuliuotu citarabinu. Buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp gydymo būdo ir poveikio (Fisherio tikslumo testo p vertė = 0,002). Dauguma DepoCyte vartojusių pacientų po indukcijos buvo papildomai gydyti. DepoCyte vartojusiems pacientams vidutiniškai buvo skirti 5 ciklai (dozės) (nuo 1 iki 10 dozių), vidutinė gydymo trukmė buvo 90 dienų (nuo 1 iki 207 dienų). Antriniai vertinamosios baigties požymiai, kaip antai, poveikio trukmė, išgyvenamumas be progresavimo, neurologiniai požymiai ir simptomai, aktyvumo būklė pagal Karnofsky, gyvenimo kokybė ir bendras išgyvenamumas, statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vidutinė visų gydytų pacientų išgyvenamumo be progresavimo trukmė (apibrėžiama kaip laikas iki neurologinio progresavimo ar



mirties) buvo 77 dienos DepoCyte vartojusių pacientų grupėje palyginti su 48 dienomis neinkapsuliuotą citarabiną vartojusių pacientų grupėje. Po 12 mėnesių gyvų pacientų liko 24% DepoCyte grupėje, palyginti su 19% neinkapsuliuoto citarabino grupėje.

### Vaikų populiacija

Atliekant atvirą, nepalyginamąjį eskaluojamų dozių tyrimą, kuriame dalyvavo 18 vaikų (4–19 metų amžiaus), sergančių leukeminiu meningitu ar neoplastiniu pirminio smegenų naviko sukeltu meningitu, nustatyta, kad didžiausia toleruojama intratektaliai vartojama dozė buvo 35 mg.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Turimų farmakokinetinių duomenų analizė rodo, kad suleidus pacientams DepoCyte intratektaliai per juosmeninį maišelį ar intraventrikulinį rezervuarą, laisvo citarabino koncentracija ir skilveliuose, ir juosmeniniame maišelyje tapo didžiausia per 5 valandas. Maksimalią koncentraciją sekė bifazinė eliminacija – pradinis staigus ir tolesnis lėtas koncentracijos kritimas, o galutinės pusinės eliminacijos laikas, suvartojus 12,5 – 75 mg dozę, buvo 100 – 263 valandos. Tuo tarpu intratektaliai suleidus 30 mg laisvo citarabino, bifazinė koncentracijos cerebrospinaliniame skystyje kreivė parodė, kad galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo 3,4 valandos.

Navikiniu meningitu sergantiems pacientams, kuriems šis vaistinis preparatas buvo skiriamas arba intraventrikuliariai, arba per juosmeninę punkciją, DepoCyte (75 mg) farmakokinetiniai parametrai rodo, kad, nepaisant vartojimo būdo, veikliosios medžiagos ekspozicija skilvelių arba juosmeninės dalies smegenų skystyje yra panaši. Be to, palyginti su laisvu citarabinu, ši vaisto forma biologinės pusinės eliminacijos laiką pailgina nuo 27 iki 71 kartų, nelygu koks vartojimo būdas ir iš kur paimtas mėginys. Inkapsuliuoto citarabino koncentracija ir lipidinių dalelių skaičius, į kurias yra inkapsuliuotas citarabinas, parodė panašią pasiskirstymo koncentraciją. Po skilvelinės DepoCyte injekcijos laisvo ir inkapsuliuoto citarabino AUC (koncentracijos ir laiko kreivės ribojamas plotas) tiesiškai auga, didėjant dozei. Tai rodo, kad citarabino išsilaisvinimas iš DepoCyte į žmogaus cerebrospinalinį skystį ir citarabino farmakokinetika yra tiesinė.

### Pasiskirstymas

Citarabinas iš cerebrospinalinio skysčio į plazmą patenka lėtai, o virsta į uracilo arabinozidą (ara-U), neaktyvų metabolitą, plazmoje greitai. Sisteminė citarabino ekspozicija po intratektalinių 50 mg ir 75 mg DepoCyte dozių yra nereikšminga.

### Biotransformacija

Svarbiausias citarabino eliminacijos būdas yra jo metabolizavimas į neaktyvų junginį ara-U (1-β-D-arabinofuranoziluracilą ar uracilo arabinozidą) ir ara-U ekskrecija į šlapimą. Priešingai nei sistemiskai skiriamas citarabinas, kuris greitai metabolizuojamas į ara-U, virtimas ara-U cerebrospinaliniame skystyje po intratektalinio vartojimo yra nedidelis dėl kur kas mažesnio citidindeaminazės aktyvumo CNS audiniuose ir cerebrospinaliniame skystyje. Citarabino klirensas iš cerebrospinalinio skysčio tempas yra panašus į cerebrospinalinio skysčio apytakos greitį – 0,24 ml/min.

### Eliminacija

Citarabino ir pagrindinio lipidinių dalelių fosfolipidinio komponento (DOPC) pasiskirstymas ir klirensas po intratektalinio DepoCyte vartojimo buvo nustatytas graužikams. Radioaktyviomis žymomis žymėtas citarabinas ir DOPC greitai pasiskirstė centrinėje nervų sistemoje. Daugiau kaip 90% citarabino buvo ekskretutuota iki 4 dienos ir dar 2,7% – iki 21 dienos. Tyrimo rezultatai rodo, kad lipidiniai komponentai yra hidrolizuojami ir daugiausia įjungiami į audinius po suirimo intratektaliniame tarpe.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Turimų toksikologinių duomenų apie sudedamuosius lipidus (DOPC ir DPPG) ar fosfolipidus, panašius į esančius DepoCyte, apžvalga rodo, kad tokius lipidus daugelis gyvūnų rūšių toleruoja, net vartojant juos ilgą laiką g/kg dydžio dozėmis.

Ūminių ar apyūmių toksinio poveikio tyrimų, atliktų su beždžionėmis, rezultatai rodo, kad intratekalinis DepoCyte buvo toleruojamas iki 10 mg dozės (ši dozė atitinka 100 mg dozę žmogui). Buvo pastebėta, kad intratekaliai vartojamas DepoCyte gyvūnams sukelia lengvo ar vidutinio laipsnio smegenų dangalų uždegimą stuburo ir galvos smegenyse ir (arba) astrocitų aktyvaciją. Manoma, kad šie pakitimai atitinka toksinį kitų intratekaliai vartojamų preparatų, pvz., neinkapsuliuoto citarabino, poveikį. Panašių pakitimų (dažniausiai aprašomų kaip minimalūs ar lengvi) kai kuriems gyvūnams, sukėlė vien tik DepoFoam (DepoCyte pūslelės be citarabino), o natrio chlorido tirpalas kontroliniams gyvūnams tokių požymių nesukėlė. Tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis parodė, kad laisvas citarabinas yra labai toksiškas kraujodaros sistemai.

Kancerogeninis ir mutageninis DepoCyte poveikis ar žala vaisingumui nebuvo tirta. Veikioji medžiaga citarabinas sukėlė mutageninį poveikį *in vitro* ir klastogeninį poveikį *in vitro* (nustatytą chromosomų aberacijos ir seserinių chromatidžių mainų žmogaus leukocituose tyrimais) ir *in vivo* (nustatytą chromosomų aberacijos ir seserinių chromatidžių mainų graužikų kaulų čiulpuose tyrimais bei pelės branduolėlio tyrimais). Citarabinas sukėlė pokyčių žiurkėnų embrioninėse ląstelėse ir žiurkės H43 ląstelėse *in vitro*. Citarabinas sukėlė klastogeninį poveikį mejozinėms ląstelėms; intraperitonealiai (i. p.) vartojamas citarabinas pelėms sukėlė nuo dozės priklausomas spermatozoidų galvutės anomalijas ir chromosomų aberacijas. Literatūroje duomenų apie citarabino įtaką vaisingumui nėra. Kadangi sisteminė citarabino ekspozicija po intratekalinio gydymo DepoCyte yra neįžymus, vaisingumo funkcijos pakenkimo rizika yra nedidelė.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Cholesterolis  
Trioleinas  
Diolilfosfatidilcholinas (DOPC)  
Dipalmitoilfosfatidilglicerolis (DPPG)  
Natrio chloridas  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Oficialių farmakokinetinės sąveikos tarp DepoCyte ir kitų preparatų tyrimų neatlikta. DepoCyte negali būti skiedžiamas ar maišomas su jokiais kitais medikamentais, kadangi bet koks koncentracijos ar pH pokytis gali turėti įtakos mikrodalelių stabilumui.

### 6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

Po pirmojo atidarymo: mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jeigu jis nevartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai ilgiau nei 4 valandas 18 – 22 °C temperatūroje laikyti negalima.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).  
Negalima užšaldyti.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo 5 ml stiklinis flakonas, užkimštas fluoroplastiku padengtu butilinės gumos kamšteliu ir užplombuotas lengvai nuimama aliuminine apsauga. Flakone yra 5 ml suspensijos, kurioje yra 50 mg citarabino.

DepoCyte tiekiamas kartotinėse dėžutėse; kiekvienoje dėžutėje yra vienos dozės flakonas.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### DepoCyte paruošimas

Dėl galimų toksinių DepoCyte savybių dirbant su juo turi būti imamos specialios atsargumo priemonės. Žr. toliau „Atsargumo priemonės dirbant su DepoCyte ir naikinant jo likučius“.

DepoCyte flakonai bent 30 minučių turi šilti kambario temperatūroje (18–22 °C). Prieš pat pritraukiant vaistinio preparato iš flakono, flakoną reikia lėtai apversti, kad dalelės susimaišytų. Vengti stipraus kratymo. Tirpinti ar skiesti nereikia.

### DepoCyte vartojimas

#### **DepoCyte gali būti vartojamas tik intratekaliai.**

DepoCyte iš flakono reikia pritraukti prieš pat vartojimą. Kadangi yra vienkartinio naudojimo flakone ir neturi konservantų, šis vaistinis preparatas turi būti sunaudotas per 4 valandas nuo pritraukimo iš flakono. Nesuvaldyto vaistinio preparato vėliau vartoti negalima. DepoCyte negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais (žr. 6.2 skyrių). Šios suspensijos skiesti negalima.

Leidžiant DepoCyte negalima vartoti infuzinės sistemos filtrų. DepoCyte yra leidžiamas tiesiai į cerebrospinalinį skystį per intraventikulinį rezervuarą ar injekuojamas tiesiai į juosmeninį maišelį. DepoCyte turi būti injekuojamas lėtai, per 1–5 minutes. Suleidus per juosmeninę punkciją pacientui rekomenduojama valandą pagulėti. Gydytojas turi stebėti, ar pacientui nepasireiškia greitos toksinės reakcijos.

Visi pacientai turi du kartus per dieną gerti ar leisti į veną po 4 mg deksametazono 5 dienas, pradedant nuo DepoCyte injekcijos dienos.

### Atsargumo priemonės dirbant su DepoCyte ir naikinant jo likučius

Dėl šio medikamento toksiškumo rekomenduojama laikytis tokių apsauginių priemonių:

- personalas turi būti išmokytas geros metodikos dirbti su antinavikiniais preparatais ;
- dirbantys vyrai ir moterys, kurie planuoja turėti palikuonių, ir nėščios moterys negali dirbti su šiuo preparatu;
- personalas turi dėvėti apsauginius drabužius: akinius, chalatus, vienkartinės pirštines ir kaukes;
- turi būti paskirtas plotas preparatui ruošti (geriausiai laminarinio oro srauto spintoje); darbinis paviršius turi būti apsaugotas vienkartiniais absorbciniais popieriais su plastikiniu pamušalu;
- visos vartojimo ar valymo metu panaudotos priemonės turi būti laikomos vienkartinuose pavojingų atliekų maišeliuose, skirtuose deginti aukštoje temperatūroje.
- jei preparato netyčia pateko ant odos, tos vietos turi būti nedelsiant nuplautos vandeniu su muilu
- jei preparato netyčia pateko ant gleivinės, paveiktas vietas reikia nuplauti dideliu kiekiu vandens ir kreiptis pagalbos į gydytoją.

Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/01/187/001

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2001 liepos 11 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2011 liepos 11 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Neberegistruotas vaisinis preparatas*

**Neberegiŝtruoŝas vaistiŝis preparatas**

**A. ŹENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

DepoCyte 50 mg injekcinė suspensija  
Citarabinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone yra 50 mg citarabino (10 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Cholesterolis, trioleinas, dioleilfosfatidilcholinas, dipalmitofosfatidilglicerolis, natrio chloridas, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinė suspensija.  
Vienas 5 ml flakonas.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Leisti į povoratinklinę ertmę  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).  
Negalima užšaldyti

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/01/187/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

<Duomenys nebūtinai.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

< PC: { numeris } [preparato kodas]

SN: { numeris } [nuoseklusis numeris]

NN: { numeris } [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]>

<Duomenys nebūtinai.>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

DepoCyte 50 mg injekcinė suspensija  
Citarabinas

Leisti į povoratinklinę ertmę

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELĪS**

*Nebereģistrētas vaistinis preparatas*

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### DepoCyte 50 mg injekcinė suspensija Cytarabine

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją;
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DepoCyte ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DepoCyte
3. Kaip vartoti DepoCyte
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DepoCyte
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra DepoCyte ir kam jis vartojamas

DepoCyte yra vartojamas limfomos sukeltam meningitui gydyti.

Limfomos sukeltas meningitas yra būklė, kai limfomos naviko ląstelės patenka į galvos ir nugaros smegenis supantį skystį ir apvalkalus.

DepoCyte yra vartojamas suaugusiems pacientams limfomos naviko ląstelėms sunaikinti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant DepoCyte

##### DepoCyte vartoti negalima

- jeigu yra alergija citarabinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs sergate smegenų dangalų infekcine liga.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pranešta apie sunkius pašalinius neurologinius poveikius, susijusius su DepoCyte vartojimu. Simptomai apima poveikį nervų sistemai (pvz., konvulsijos, skausmas, nutirpimas ar dilgčiojimas, aklumas ar regėjimo sutrikimai). Jūsų gydytojas reguliariai stebės dėl šių simptomų.

Užtikrinkite deksametazono tablečių, kurios Jums galėjo būti išrašytos, vartojimą kaip paskirta, nes jos sumažina nepageidaujamo DepoCyte sąlygoto poveikio riziką.

Jeigu šalutinis poveikis pasunkėjo arba Jums pasireiškė bet koks naujas pašalinis poveikis, pasakykite gydytojui.

##### Kiti vaistai ir DepoCyte

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui.

##### Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

DepoCyte negalima vartoti nėščioms moterims, nes jis gali pakenkti vaisiui. Vartodamos DepoCyte galinčios pastoti moterys turi naudoti patikimas kontraceptines priemones.

Vyrai, vartojantys DepoCyte, turi naudoti patikimas kontraceptines priemones.

Moterys gydymo metu neturi žindyti, nes DepoCyte gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuoti gydymo metu negalima.

Mechanizmų valdyti gydymo metu negalima.

## **3. Kaip vartoti DepoCyte**

Kvalifikuotas ir prityręs gydyti vėžį gydytojas injekuos DepoCyte į nugaros smegenų skystį ar juosmeninį maišelį. DepoCyte kitokiu būdu vartoti negalima. Injekuojama lėtai, per 1-5 minutes, todėl gydytojas gali rekomenduoti Jums valandą po injekcijos pagulėti.

Prieš vartodami DepoCyte pašildykite flakoną iki kambario temperatūros (18 °C – 22 °C) bent 30 minučių. Prieš pat ištraukiant DepoCyte iš flakono, lengvai apverskite flakoną, kad dalelės lygiai susimaišytų. Smarkiai nekratykite flakono.

Ruošiant ir skiriant citotoksinį vaistą turi būti laikomasi atitinkamų atsargumo priemonių (atitinkama paruošimo technika, naudojama tinkama numatyta vieta, apsauginiai rūbai, procedūros, mažinančios užteršimo riziką). Dirbantys vyrai ir moterys, kurie planuoja turėti palikuonių, ir nėščios moterys negali dirbti su DepoCyte. Atsitiktinio sąlyčio su gleivine atveju, reikia nedelsiant gausiai plauti vandeniu ir kreiptis medicininės pagalbos.

DepoCyte turi būti pritraukiamas iš flakono prieš pat vartojimą; šis vaistinis preparatas turi būti suvartojamas per 4 valandas nuo pritraukimo iš flakono. Nesuvartotas vaistinis preparatas turi būti išmestas, vėliau jo naudoti negalima. DepoCyte negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais. Skiriant DepoCyte negalima naudoti vienaėilių filtrų.

Jums taip pat bus paskirta deksametazono, paprastai tabletėmis, bet gali būti ir intraveninėmis injekcijomis 5 dienas po kiekvienos DepoCyte dozės. Tai padeda išvengti bet kokio galimo šalutinio poveikio.

DepoCyte turi būti vartojamas toks, koks tiekiamas, skiesti nereikia. Dozė suaugusiems žmonėms yra 50 mg (vienas flakonas DepoCyte).

Gydant limfomos sukeltą meningitą DepoCyte vartojamas laikantis tokios tvarkos:

**Pradinis gydymas.** Vartojama po vieną DepoCyte flakoną (50 mg) 2 kartus kas 14 dienų (1 ir 3 savaitę).

**Gydymo tąsa.** Vartojama po vieną DepoCyte flakoną (50 mg) 3 kartus kas 14 dienų (5, 7 ir 9 savaitę), paskui 13 savaitę gali būti skiriama papildoma dozė.

**Palaikomasis gydymas.** Vartojama po vieną DepoCyte flakoną (50 mg) 4 kartus kas 28 dienas (17, 21, 25 ir 29 savaitę).

### **Pavartojus per didelę DepoCyte dozę**

Kai reikia, rekomenduojamą dozę Jums suleis gydytojas. DepoCyte priešnuodžio nėra. Perdozavus gydymo taktika turi remtis gyvybinių funkcijų palaikymu.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis gali atsirasti po kiekvienos injekcijos, dažniausiai per pirmas penkias dienas.

Gydytojas aptars su Jumis ir paaiškins galimą Jūsų gydymo riziką ir naudą.

Galimo šalutinio poveikio dažnis išvardintas toliau, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų), dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100), nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000), reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 10 000), labai reti (pasireiškia mažiau nei 1 pacientui iš 10 000), dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

DepoCyte šalutinio poveikio sunkumas gali padidėti, jeigu DepoCyte skiriamas kartu su kitais chemoterapiniais preparatais.

Pasakykite medicinos personalui, kuris Jus prižiūri tuo metu, jeigu pajutote:

#### **Labai dažni (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų)**

- Pykinimas ir (arba) vėmimas
- Silpnumas
- Sumišimas
- Karščiavimas
- Galvos skausmas
- Svaigimas
- Drebulys

#### **Dažni (pasireiškia mažiau nei 1 iš 10, bet daugiau nei 1 iš 100 pacientų)**

- Nugaros skausmas
- Konvulsijos
- Sprando skausmas
- Kaklo sustingimas ar nelankstumas
- Smegenų dangalų infekcija
- Nuovargis
- Skausmas, tirpulyš ar dilgčiojimas (jausmas, jog smaigstomos adatos)
- Apakimai ir kiti regos sutrikimai
- Klausos praradimas
- Nuolatinis ar itin didelis mieguistumas
- Dalinis paralyžius

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\***. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti DepoCyte**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po Tinka iki/EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidarius flakoną, DepoCyte turi būti suvartotas kaip įmanoma greičiau, paprastai jis turi būti suvartotas per 4 valandas (laikant 18 °C – 22 °C temperatūroje).

DepoCyte – tai sterili baltos arba balkšvos spalvos suspensija. Pastebėjus ženklų spalvos pokytį, pasikeitusią išvaizdą arba talpyklė yra pažeista, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. DepoCyte sudėtyje yra citarabino ir jis turi būti tvarkomas laikantis vietinių reikalavimų.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **DepoCyte sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra citarabinas. Viename ml suspensijos yra 10 mg citarabino. Kiekviename 5 ml flakone yra 50 mg citarabino
- Pagalbinės medžiagos yra cholesterolis, trioleinas, dioleilfosfatidilcholinās, dipalmitoilfosfatidilglicerolis, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

### **DepoCyte išvaizda ir kiekis pakuotėje**

DepoCyte yra baltos arba balkšvos spalvos injekcinė suspensija, tiekama stikliniame flakone. Kiekviename flakone yra 5 ml suspensijos vienai injekcijai. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

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

### **Gamintojas**

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



Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**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 530554  
Τηλ: +44 (0) 1628 643 987

**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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Tel: + 39.02. 318288216  
Italy.InfoMedica@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  
info@ibti.lvoffice

**Portugal**

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

**România**

Mundipharma  
Gesellschaft m.b.H., Austria  
Tel: +40 751 121 222  
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

Šis pakuočės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.