

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DepoCyte 50 mg suspenzija za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg citarabina.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg citarabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju. Bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za intratekalno liječenje limfomatoznog meningitisa. Kod većine pacijenata ovo liječenje će biti dio palijativnog liječenja simptoma bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

DepoCyte treba primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni kemoterapijskih lijekova u liječenju karcinoma.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost DepoCytea u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. DepoCyte se ne preporučuje primjenjivati u djece i adolescenata dok ne budu dostupni novi podaci.

Odrasli i bolesnici starije dobi

Za liječenje limfomatoznog meningitisa, doza za odrasle iznosi 50 mg (jedna bočica) primijenjena intratekalno (lumbalnom punkcijom ili intraventrikularno pomoću Ommaya rezervoara). Preporučuje se sljedeći režim indukcijske terapije, konsolidacijske terapije, te terapije održavanja:

Indukcijska terapija: 50 mg se primjenjuje svakih 14 dana, 2 doze (1. i 3. tjedan).

Konsolidacijska terapija: 50 mg se primjenjuje svakih 14 dana, 3 doze (5., 7. i 9. tjedna) nakon čega slijedi dodatna doza od 50 mg u 13. tjednu.

Terapija održavanja: 50 mg se primjenjuje svakih 28 dana, 4 doze (17., 21., 25. i 29. tjedna).

Način primjene

DepoCyte treba primjenjivati sporom injekcijom, kroz razdoblje od 1-5 minuta, izravno u cerebrospinalnu tekućinu (CSF) bilo pomoću intraventrikularnog rezervoara ili izravnim injiciranjem u lumbalnu vreću. Nakon aplikacije lumbalnom punkcijom, preporučuje se savjetovati bolesniku da leži

na ravnom sat vremena. Kod svih bolesnika treba započeti s primjenom deksametazona, 4 mg dva puta dnevno kroz 5 dana, peroralno ili intravenski, počevši s danom kada se DepoCyte injicirao.

DepoCyte se ne smije primijeniti niti jednim drugim putem primjene.

DepoCyte se mora primjenjivati u obliku u kojem je isporučen; ne smije se razrjeđivati (vidjeti dio 6.2).

Bolesnike treba opservirati liječnik radi neposrednih toksičnih reakcija.

Ako nastupe znakovi neurotoksičnosti, dozu treba smanjiti na 25 mg. Ako znakovi perzistiraju, liječenje DepoCyteom treba prekinuti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s aktivnom infekcijom moždanih ovojnica.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike koji primaju DepoCyte treba istovremeno liječiti kortikosteroidima (npr. deksametazonom) radi ublažavanja simptoma arahnoiditisa (vidjeti dio 4.8), koji je česta nuspojava.

Arahnoiditis je sindrom koji se prvenstveno manifestira mučninom, povraćanjem, glavoboljom i vrućicom. Ako se ne liječi, kemijski uzrokovan arahnoiditis može biti smrtonosan.

Pacijente treba informirati o očekivanim nuspojavama, poput glavobolje, mučnine, povraćanja i vrućice kao i o ranim znacima i simptomima neurotoksičnosti. Kod započinjanja svakog ciklusa liječenja DepoCyteom treba naglasiti važnost istovremene primjene deksametazona. Pacijente treba uputiti da potraže medicinsku pomoć ako se razviju znaci ili simptomi neurotoksičnosti, odnosno ako se peroralna primjena deksametazona dobro ne podnosi.

Intratekalna primjena citarabina povezana je s pojavom mučnine, povraćanja i znakovima ozbiljne toksičnosti središnjeg živčanog sustava koja može dovesti do trajnih oštećenja, što uključuje sljepoću, mijelopatiju i druga toksična neurološka oštećenja.

Primjena DepoCytea u kombinaciji s drugim neurotoksičnim kemoterapeutcima ili zračenjem glave/kralježnice može povećati rizik nastanka neurotoksičnosti.

Nastanak infektivnog meningitisa može biti povezan s intratekalnom primjenom. Opisani su slučajevi hidrocefalusa, vjerojatno povezani s arahnoiditisom.

Prekid ili smanjenje protoka cerebrospinalne tekućine može imati za posljedicu povišenu koncentraciju slobodnog citarabina u cerebrospinalnoj tekućini uz povišen rizik neurotoksičnosti. Zbog toga, kao i kod bilo koje intratekalne citotoksične terapije, prije početka liječenja neophodna je procjena protoka cerebrospinalne tekućine.

Iako se nakon intratekalne primjene ne očekuje značajna sustavna izloženost slobodnom citarabinu, ne mogu se isključiti neki njegovi učinci na koštanu srž. Sistemska toksičnost kod intravenske primjene citarabina sastoji se prvenstveno od supresije koštane srži s posljedičnom leukopenijom, trombocitopenijom i anemijom. Preporučuje se stoga praćenje hematopoetskog sustava.

Anafilaktičke reakcije nakon intravenskog davanja slobodnog citarabina, opisane su rijetko.

Budući da su čestice DepoCytea veličinom i oblikom nalik bijelim krvnim stanicama, nakon njegove primjene treba biti pažljiv prilikom tumačenja nalaza pregleda cerebrospinalne tekućine.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu utvrđene definitivne interakcije između intratekalno primijenjenog DepoCytea i drugih lijekova.

Nisu provedena ispitivanja istovremene intratekalne primjene DepoCytea i drugih antineoplastičkih lijekova.

Istovremena intratekalna primjena citarabina i drugih citotoksičnih tvari može povećati rizik neurotoksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Unatoč prividno niskom riziku, u žena reproduktivne dobi ne bi se trebao primjenjivati ovaj lijek dok se ne isključi mogućnost postojanja trudnoće i trebala bi im se preporučiti učinkovita metoda kontracepcije.

Budući da citarabin ima mutageni potencijal koji može uzrokovati oštećenje kromosoma spermatozoida u ljudi, muškarcima koji će biti podvrgnuti terapiji DepoCyteom i njihovim partnericama treba preporučiti primjenu učinkovite metode kontracepcije.

Trudnoća

Studije teratogenosti s DepoCyteom na životinjama nisu provedene i nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica.

Citarabin, djelatna tvar DepoCytea, može uzrokovati oštećenje ploda ako se primijeni sistemski tijekom trudnoće, poglavito u prvom tromjesečju. Mogućnost oštećenja ploda nakon intratekalne primjene je niska, jer je izloženost sistemskom djelovanju citarabina zanemariva. Unatoč prividno niskom riziku, u žena reproduktivne dobi ne bi se trebao primjenjivati ovaj lijek dok se ne isključi mogućnost postojanja trudnoće i trebala bi im se preporučiti učinkovita metoda kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se citarabin u majčino mlijeko nakon intratekalne primjene. Sistemska izloženost slobodnom citarabinu nakon intratekalne primjene DepoCytea je zanemariva. Zbog mogućeg izlučivanja lijeka u majčino mlijeko i zbog njegovih potencijalno ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, ne preporučuje se primjena DepoCytea tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u smislu procjene reproduktivne toksičnosti DepoCytea nisu provedena. Budući da je sistemska izloženost slobodnom citarabinu nakon intratekalne primjene DepoCytea zanemariva, rizik njegovog štetnog utjecaja na plodnost vjerojatno je nizak (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nema izvješća koji jasno povezuju utjecaj liječenja DepoCyteom sa sposobnošću upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Ipak, na temelju prijavljenih nuspojava, bolesnicima se tijekom liječenja ne savjetuje upravljati vozilima niti rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

U fazama 1-4 kliničkih ispitivanja najčešće navedene nuspojave povezane s DepoCyteom bile su glavobolja (23%), arahnoiditis (16%), pireksija (14%), opća slabost (13%), mučnina (13%), povraćanje (12%), konfuzija (11%), proljev (11%), trombocitopenija (10%) i umor (6%).

Nuspojave u fazama 1-4 kliničkih ispitivanja u pacijenata s limfomatoznim meningitisom koji su primali ili DepoCyte ili citarabin navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava (vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)) u tablici 1. Unutar svake grupe nuspojave su navedene prema svojoj ozbiljnosti, od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1. Nuspojave koje se pojavljuju u > 10% ciklusa liječenja, u fazama 1-4 kliničkog ispitivanja, u pacijenata s limfomatoznim meningitisom koji su primali ili DepoCyte 50 mg (n = 151 ciklus) ili citarabin (n = 99 ciklusa)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
DepoCyte	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija
Citarabin	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija
Poremećaji živčanog sustava	
DepoCyte	<i>Vrlo često:</i> arahnoiditis, konfuzija, glavobolja
Citarabin	<i>Vrlo često:</i> arahnoiditis, glavobolja <i>Često:</i> konfuzija
Poremećaji probavnog sustava	
DepoCyte	<i>Vrlo često:</i> proljev, povraćanje, mučnina
Citarabin	<i>Vrlo često:</i> proljev, povraćanje, mučnina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
DepoCyte	<i>Vrlo često:</i> opća slabost, pireksija <i>Često:</i> umor
Citarabin	<i>Vrlo često:</i> opća slabost, pireksija

*Dužina ciklusa indukcijske terapije i terapije održavanja iznosila je 2 i 4 tjedna, tijekom kojih je bolesnik primio ili 1 dozu DepoCytea ili 4 doze citarabina. Bolesnici koji nisu dobili sve 4 doze citarabina unutar ciklusa, su brojeni kao da su dobili kompletan ciklus citarabina.

Poremećaji živčanog sustava

DepoCyte potencijalno može izazvati ozbiljna toksična neurološka oštećenja.

Intratekalna primjena citarabina može uzrokovati mijelopatiju (3%) i druga neurotoksična oštećenja koja ponekad dovode do trajnog neurološkog deficita. Nakon intratekalne primjene DepoCytea opisani su slučajevi ozbiljnih toksičnih oštećenja središnjeg živčanog sustava, uključujući perzistirajuće konvulzije (7%), ekstremnu somnolenciju (3%), hemiplegiju (1%), smetnje vida uključujući sljepoću (1%), gluhoću (3%) i paralizu moždanih živaca (3%). Također su opisani i simptomi i znakovi periferne neuropatije, poput boli (1%), utrnutosti (3%), parestezije (3%), hipoestezije (2%), slabosti (13%) i poremećaja kontrole sfinktera crijeva (3%) i mokraćnog mjehura (inkontinencija) (1%), a u nekim slučajevima ovi su simptomi i znakovi opisani kao sindrom kaude ekvine (3%).

Nuspojave koje moguće ukazuju na neurotoksičnost prikazane su u tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe nuspojave su navedene prema ozbiljnosti, od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2: Nuspojave koje moguće ukazuju na neurotoksičnost u fazi II, III i IV u bolesnika koji primaju DepoCyt 50 mg (n = 99 ciklusa) ili citarabin (n = 84 ciklusa)	
Psihijatrijski poremećaji	
DepoCyt	<i>Često</i> : somnolencija
Citarabin	<i>Često</i> : somnolencija
Poremećaji živčanog sustava	
DepoCyt	<i>Često</i> : sindrom kaude ekvine, konvulzije, paraliza moždanih živaca, hipoestezija, mijelopatija, parestezija, hemiplegija, utrnutost
Citarabin	<i>Često</i> : sindrom kaude ekvine, konvulzije, paraliza moždanih živaca, hipoestezija, mijelopatija, parestezija, hemiplegija, utrnutost
Poremećaji oka	
DepoCyt	<i>Često</i> : smetnje vida, sljepoća
Citarabin	<i>Često</i> : smetnje vida, sljepoća
Poremećaji uha i labirinta	
DepoCyt	<i>Često</i> : gluhoća
Citarabin	<i>Često</i> : gluhoća
Poremećaji probavnog sustava	
DepoCyt	<i>Često</i> : poremećaj kontrole analnih sfinktera
Citarabin	<i>Često</i> : poremećaj kontrole analnih sfinktera
Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava	
DepoCyt	<i>Često</i> : inkontinencija urina
Citarabin	<i>Često</i> : inkontinencija urina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
DepoCyt	<i>Vrlo često</i> : opća slabost <i>Često</i> : bol
Citarabin	<i>Vrlo često</i> : opća slabost <i>Često</i> : bol

Svi bolesnici koji primaju DepoCyt trebali bi istovremeno primati deksametazon radi ublažavanja simptoma arahnoiditisa. Toksični učinak može biti posljedica pojedinačne ili kumulativne doze. Budući da toksični učinci mogu nastupiti bilo kada tijekom terapije (iako su češći u prvih 5 dana nakon primjene) bolesnike koji primaju terapiju DepoCyteom trebalo bi trajno nadzirati u smislu razvoja neurotoksičnosti. Dode li u bolesnika do razvoja neurotoksičnosti, sljedeću bi dozu DepoCytea trebalo smanjiti, a ako znaci toksičnosti perzistiraju liječenje treba prekinuti.

Arahnoiditis, česta nuspojava povezana s DepoCyteom, jest sindrom koji se očituje s nekoliko nuspojava. Učestalost ovih nuspojava, koje vjerojatno odražavaju nadražaj moždanih ovojnica, je: glavobolja (24%), mučnina (18%), povraćanje (17%), pireksija (12%), zakočenost vrata (3%), bol u vratu (4%), bol u leđima (7%), meningizam (<1%), konvulzije (6%), hidrocefalus (2%), i pleocitoza cerebrospinalne tekućine, s ili bez promjene stanja svijesti (1%). Tablica 3, dolje, navodi ove reakcije za pacijente koji su liječeni DepoCyteom i za pacijente liječene metotreksatom, kao i citarabinom.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe nuspojave su navedene prema ozbiljnosti, od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 3: Nuspojave koje moguće ukazuju na iritaciju moždanih ovojnica bolesnika, u fazi II, III i IV

Poremećaji živčanog sustava	
DepoCyte (n = 929 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> glavobolja <i>Često:</i> konvulzije, stečeni hidrocefalus, pleocitoza cerebrospinalne tekućine <i>Manje često:</i> meningizam
Metotreksat (n = 258 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> glavobolja <i>Često:</i> konvulzije, stečeni hidrocefalus, meningizam
Citarabin (n = 99 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> glavobolja <i>Često:</i> konvulzije, meningizam
Poremećaji probavnog sustava	
DepoCyte (n = 929 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> povraćanje, mučnina
Metotreksat (n = 258 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> povraćanje, mučnina
Citarabin (n = 99 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> povraćanje, mučnina
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
DepoCyte (n = 929 ciklusa)	<i>Često:</i> bol u leđima, bol u vratu, zakočenost vrata
Metotreksat (n = 258 ciklusa)	<i>Često:</i> bol u leđima, bol u vratu <i>Manje često:</i> zakočenost vrata
Citarabin (n = 99 ciklusa)	<i>Često:</i> bol u leđima, bol u vratu, zakočenost vrata
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
DepoCyte (n = 929 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> pireksija
Metotreksat (n = 258 ciklusa)	<i>Često:</i> pireksija
Citarabin (n = 99 ciklusa)	<i>Vrlo često:</i> pireksija

*Dužina ciklusa iznosila je 2 tjedna, za vrijeme kojih je pacijent primio 1 dozu DepoCytea ili 4 doze citarabina ili metotreksata. Pacijenti koji nisu primili sve 4 doze citarabina odnosno metotreksata, računali su se kao dio ciklusa.

Pretrage

U pacijenata koji su primili DepoCyte primijećeno je prolazno povišenje razine proteina i povišenje broja bijelih krvnih stanica u cerebrospinalnoj tekućini, a isto je primijećeno i nakon intratekalne primjene metotreksata i citarabina. Ove su nuspojave zabilježene temeljem iskustva s DepoCyteom nakon puštanja lijeka na tržište i uglavnom kao spontani prikazi slučajeva. Budući da su ove nuspojave primijećene na populaciji neodređene veličine, nije moguće pouzdano utvrditi njihovu učestalost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema izvješća o predoziranju s DepoCyteom. Predoziranje DepoCyteom može biti udruženo s pojavom teškog arahnoiditisa, uključujući encefalopatiju.

U jednom ranom nekontroliranom ispitivanju bez profilakse deksametazonom primjenjivane su pojedinačne doze do 125 mg. Jedan je bolesnik s dozom od 125 mg umro od encefalopatije 36 sati nakon intraventrikularne primjene DepoCytea. Ovom je bolesniku istovremeno zračen cijeli mozak, a ranije je intraventrikularno dobivao metotreksat.

Nema antidota za intratekalno primjenjen DepoCyte ili neinkapsulirani citarabin otpušten iz DepoCytea. U jednom slučaju intratekalnog predoziranja slobodnim citarabinom provedena je izmjena cerebrospinalne tekućine izotoničnom otopinom natrijeva klorida, te se takav postupak može razmotriti u slučaju predoziranja DepoCytea. Liječenje predoziranja treba biti usmjereno održavanju vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimetaboliti, analozi pirimidina, ATK oznaka: L01BC01

Mehanizam djelovanja

DepoCyte je pripravak citarabina sa kontinuiranim otpuštanjem, namijenjen izravnoj primjeni u cerebrospinalnu tekućinu.

Citarabin je antineoplastički agens koji djeluje na specifičnu fazu staničnog ciklusa, tj. djeluje samo na stanice koje se nalaze u S-fazi stanične diobe. Intracelularno on se konvertira u citarabin-5'-trifosfat (ara-CTP), koji je njegov aktivni metabolit. Mehanizam djelovanja nije još potpuno jasan, ali izgleda da ara-CTP prvenstveno djeluje inhibicijom sinteze DNA. Ugradnja citarabina u DNA i RNA može pridonijeti njegovoj citotoksičnosti. Citarabin je citotoksičan za čitav niz proliferirajućih stanica sisavaca u staničnim kulturama.

Za antimetabolite specifične za određenu fazu staničnog ciklusa, dužina ekspozicije neoplastičnih stanica njihovom citotoksičnom utjecaju, važna je za utvrđivanje njihove djelotvornosti.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* na više od 60 staničnih linija, pokazala su da medijan koncentracije citarabina koji izaziva inhibiciju rasta od 50% (IC₅₀) iznosi oko 10 µM (2,4 µg/ml) za dva dana ekspozicije i 0,1 µM (0,024 µg/ml) za 6 dana ekspozicije. Ispitivanja su također pokazala osjetljivost mnogih staničnih linija solidnih tumora na citarabin, poglavito nakon dužeg vremena izloženosti citarabinu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom, aktivno kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju, 35 bolesnika s limfomatoznim meningitisom (s malignim stanicama u citološkom nalazu cerebrospinalne tekućine) metodom slučajnog odabira primilo je intratekalno DepoCyte (n=18) ili neinkapsulirani citarabin (n=17). Tijekom mjesec dana indukcijske terapije, DepoCyte je primijenjen intratekalno u dozi od 50 mg svaka 2 tjedna, a neinkapsulirani citarabin u dozi od 50 mg dva puta tjedno. Bolesnici koji nisu odgovorili na terapiju prekinuli su protokol liječenja nakon 4 tjedna. Bolesnici koji su imali odgovor na terapiju (definiran kao nestanak malignih stanica iz cerebrospinalne tekućine uz izostanak progresije neuroloških simptoma) nastavili su dobivati konsolidacijsku terapiju i terapiju održavanja do 29 tjedana.

Odgovor je zabilježen u 13/18 (72%, 95% interval pouzdanosti: 47, 90) bolesnika koji su dobivali DepoCyte, naspram 3/17 (18%, 95% interval pouzdanosti: 4, 43) u skupini bolesnika koji su primali neinkapsulirani citarabin. Primijećena je statistički značajna povezanost između vrste liječenja i odgovora na liječenje (Fisherov egzaktni test, p vrijednost = 0,002). Većina bolesnika koji su primali DepoCyte nastavilo je, nakon razdoblja indukcijske terapije, s dodatnim liječenjem. Medijan broja ciklusa koji su primili bolesnici liječeni DepoCyteom je bio 5 ciklusa (doza) po bolesniku (raspon od 1 do 10 doza) sa medijanom dužine trajanja terapije od 90 dana (raspon od 1 do 207 dana).

Nije zabilježena statistički značajna razlika u sekundarnim mjerama ishoda, kao što su trajanje odgovora na terapiju, vrijeme preživljenja bez progresije bolesti, neurološki znakovi i simptomi, Kamofsky izvedbeni status, kvaliteta života i ukupno preživljenje. Medijan preživljenja bez progresije bolesti (definiran kao vrijeme do neurološke progresije ili smrti) iznosio je za sve liječene bolesnike 77 naspram 49 dana u korist DepoCytea u odnosu na neinkapsulirani citarabin. Postotak preživjelih bolesnika nakon 12 mjeseci bio je 24% u skupini DepoCytea naspram 19% u skupini neinkapsuliranog citarabina.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom, nekomparativnom ispitivanju s povećanjem doza u 18 pedijatrijskih bolesnika (od 4 do 19 godina starosti) s leukemijskim ili neoplastičnim meningitisom nastalim zbog primarnog moždanog tumora, utvrđena je maksimalna podnošljiva intratekalna doza od 35 mg.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Analiza dostupnih farmakokinetičkih podataka pokazuje da nakon intratekalne primjene DepoCytea, bilo lumbalnom punkcijom, bilo preko intraventrikularnog rezervoara, vršna razina slobodnog citarabina nastupa unutar 5 sati, kako nakon ventrikularne tako i nakon lumbalne primjene. Nakon vršne razine slijedi bifazični profil eliminacije koji se sastoji od početnog oštrog pada, nakon čega slijedi spori pad s poluvijekom u terminalnoj fazi od 100 do 163 sati, pri rasponu doza od 12,5 do 75 mg. Nasuprot ovome, intratekalna primjena 30 mg slobodnog citarabina pokazuje bifazičnu krivulju koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini s poluvijekom u terminalnoj fazi od oko 3,4 sata.

Farmakokinetički parametri za DepoCyte (75 mg) u bolesnika s neoplastičnim meningitisom kod kojih je lijek primijenjen bilo intraventrikularno bilo putem lumbalne punkcije, upućuju da je izloženost djelatnoj tvari u ventrikularnom ili lumbalnom prostoru jednaka, bez obzira na put primjene. Nadalje, u usporedbi sa slobodnim citarabinom, ovaj pripravak produžava biološki poluvijek za faktor umnoška od 27 do 71, ovisno o putu primjene, odnosno odjeljka iz kojeg je uzorak dobiven. Koncentracije inkapsuliranog citarabina i broj lipidnih čestica u kojima je citarabin inkapsuliran slijede isti obrazac distribucije. Nakon intraventrikularnog injiciranja DepoCytea čini se da područja ispod krivulje (AUC) za slobodni i inkapsulirani citarabin rastu linearno s dozom, ukazujući na to da se otpuštanje citarabina iz DepoCytea i farmakokinetika citarabina u cerebrospinalnoj tekućini ljudi kreću linearno.

Distribucija

Stopa prelaska citarabina iz cerebrospinalne tekućine u plazmu je spora, a konverzija citarabina u plazmi u inaktivni metabolit uracil arabinozid (ara-U) je brza. Sistemska izloženost citarabinu nakon intratekalne primjene doza od 50 mg i 75 mg DepoCytea pokazala se kao zanemariva.

Biotransformacija

Primarni put eliminacije citarabina je metabolički. Metabolizira se do neaktivnog spoja ara-U, (1-β-D-arabino furanoziluracil ili uracil arabinozida), nakon čega se ara-U izlučuje urinom. Dok se sistemski primijenjen citarabin brzo metabolizira u ara-U, konverzija citarabina u ara-U u cerebrospinalnoj tekućini nakon intratekalne primjene je zanemariva, zbog značajno niže aktivnosti citidin deaminaze u tkivima središnjeg živčanog sustava i cerebrospinalnoj tekućini. Klirens citarabina u cerebrospinalnoj tekućini sličan je općem protoku cerebrospinalne tekućine od 0,24 ml/min.

Eliminacija

Distribucija i klirens citarabina i predominirajućih fosfolipidnih komponenti lipidnih čestica (DOPC) nakon intratekalne primjene DepoCytea ispitani su na glodavcima. Radioaktivno obilježeni citarabin i DOPC brzo su se distribuirali čitavom neuralnom osovinom. Više od 90% citarabina izlučilo se do 4. dana i dodatnih 2,7% do 21. dana. Dobiveni rezultati upućuju da se lipidne komponente nakon razgradnje

u intratekalnom prostoru hidroliziraju i obilno inkorporiraju u tkiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pregled dostupnih toksikoloških podataka o pomoćnim lipidnim tvarima (DOPC i DPPG) i fosfolipidima sličnima onima koje sadrži DepoCyte ukazuje da se takvi lipidi dobro podnose u raznim životinjskim vrstama, čak i kad se primjenjuju kroz duže vremensko razdoblje u dozama koje se mjere u g/kg.

Rezultati ispitivanja akutne i subakutne toksičnosti provedenih na majmunima ukazuju da se DepoCyte dobro podnosi u dozama do 10 mg (usporedivo s dozom od 100 mg u ljudi). U životinja koje su intratekalno primale DepoCyte primijećena je lagana do umjerena upala meningealnih ovojnica leđne moždine i mozga i/ili aktivacija astrocita. Vjeruje se da su ove toksične promjene svojstvene i drugim intratekalnim agensima, poput neinkapsuliranog citarabina. Slične promjene (općenito opisane kao minimalne do blage) primijećene su i u nekih životinja koje su primile samo DepoFoam (vezikule DepoCytea bez citarabina), ali ne i životinje kontrolne skupine koje su primile otopinu natrijeva klorida. Ispitivanja provedena na miševima, štakorima i psima pokazala su da je slobodni citarabin visoko toksičan za hematopoetski sustav.

Studije kancerogenosti, mutagenosti i utjecaja DepoCytea na oštećenje plodnosti nisu provedena. Djelatna tvar citarabin, pokazala se mutagenom u *in vitro* testovima, a pokazala se klastogenom u *in vitro* (abercija kromosoma i zamjena sestrinske kromatide u humanim leukocitima) i u *in vivo* testovima (abercija kromosoma i zamjena sestrinske kromatide u ispitivanoj koštanoj srži glodavaca, ispitanom mikronukleusu miša). Citarabin je uzrokovao transformaciju embrionalnih stanica hrčka i stanica štakora H43 u *in vitro* testovima. Citarabin je djelovao klastogeno na stanice u mejozi; u miševa kod kojih je citarabin dan intraperitonealno (i.p.) nastupili su porast abnormalnosti glava spermatozoida i aberacije kromosoma ovisni o dozi. Ispitivanja o utjecaju citarabina na plodnost u literaturi nisu dostupna. Budući da je sistemska izloženost slobodnom citarabinu nakon intratekalne primjene DepoCytea bila zanemariva, rizik njegovog utjecaja na plodnost vjerojatno je nizak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kolesterol
Triolein
Dioleoilfosfatidilkolin (DOPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
Natrijev klorid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Formalna ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između DepoCytea i drugih lijekova nisu provedena. DepoCyte ne treba razrjeđivati ili miješati s ostalim lijekovima, jer svaka promjena koncentracije ili pH može utjecati na stabilnost njegovih mikročestica.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja: s mikrobiološke točke gledišta, lijek treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se lijek odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja lijeka prije primjene odgovoran je korisnik, i ne bi trebali biti duži od 4 sata na temperaturi od 18 do 22 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip I), začepljena čepom od butil gume i fluorirane smole i aluminijskim *flip-off* zaštitnim poklopcem, koja sadrži 50 mg citarabina u 5 ml suspenzije.

DepoCyte je dostupan u pojedinačnim kartonskim kutijama od kojih svaka sadrži jednu jednodoznu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema DepoCytea

Zbog toksičnosti potrebne su posebne mjere opreza pri rukovanju DepoCyteom. Vidjeti „Mjere za rukovanje i zbrinjavanje DepoCytea“ u nastavku.

Bočice je potrebno ostaviti da se zagriju na sobnoj temperaturi (18 - 22 °C) najmanje 30 minuta i nježno preokrenuti bočicu neposredno prije navlačenja lijeka kako bi se čestice suspenzije raspršile. Treba izbjegavati žustro mućkanje. Nema potrebe za dodatnom pripremom za primjenu ili razrjeđivanjem.

Primjena DepoCytea

DepoCyte se smije primijeniti samo intratekalno.

DepoCyte treba navući iz bočice neposredno prije primjene. Budući da se radi o jednokratnoj dozi koja ne sadrži konzervans, lijek se treba primijeniti unutar 4 sata od izvlačenja iz bočice. Neiskorišteni lijek ne smije se više koristiti. DepoCyte se ne smije miješati s niti jednim drugim lijekom (vidjeti dio 6.2). Suspenzija se ne smije razrjeđivati.

Prilikom primjene DepoCytea ne smiju se koristiti In-line filtri. DepoCyte se primjenjuje izravno u cerebrospinalnu tekućinu putem intraventrikularnog rezervoara, ili izravnim injiciranjem u lumbalnu vreću. DepoCyte se treba injicirati polako, kroz 1-5 minuta. Nakon primjene lumbalnom punkcijom, bolesnik treba ležati na ravnom sat vremena. Bolesnika treba nadzirati liječnik radi neposrednih toksičnih reakcija.

Kod svih bolesnika treba započeti s primjenom deksametazona, 4 mg dva puta dnevno kroz 5 dana, bilo peroralno ili intravenski, počevši s danom kada se DepoCyte injicirao.

Mjere opreza kod rukovanja i zbrinjavanja DepoCytea

Preporučuju se sljedeće mjere zaštite zbog toksičnih svojstava ove tvari:

- osoblje treba obučiti kako ispravno rukovati agensima za liječenje neoplazmi;
- muške i ženske članove osoblja koji namjeravaju začeti, te ženske članice osoblja koje su trudne treba isključiti iz postupaka rukovanja ovom tvari;
- osoblje mora nositi zaštitnu odjeću: zaštitne naočale, ogrtače, jednokratne rukavice i maske;
- potrebno je odrediti posebno mjesto za pripremu (poželjno pod sustavom laminarnog protoka). Radna površina treba biti zaštićena jednokratnim apsorbirajućim papirom s plastičnom zaštitnom podlogom;
- sve predmete korištene prilikom primjene i čišćenja treba odlagati u vreće za odlaganje visoko rizičnog otpada koji se spaljuje na visokim temperaturama;
- u slučaju nehotičnog kontakta s kožom, izloženo područje treba smjesta oprati sapunom i vodom.
- u slučaju nehotičnog kontakta sa sluznicama, izložena područja treba odmah obilno isprati vodom; treba potražiti medicinski savjet.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/01/187/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U
PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U
PROMET**

Datum prvog odobrenja: 11. srpnja 2001.

Datum zadnje obnove odobrenja: 11. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

DepoCyte 50 mg suspenzija za injekciju
citarabin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 50 mg citarabina (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također: kolesterol, triolein, dioleilfosfatidilkolin, dipalmitoilfosfatidilglicerol, natrijev klorid, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.
Jedna bočica od 5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intratekalna primjena.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/187/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za ne navođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

<Nije primjenjivo.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

< PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

DepoCyte 50 mg suspenzija za injekciju
citarabin

Intratekalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICA LIJEKA
--

5 ml.

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DepoCyte 50 mg suspenzija za injekciju citarabin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DepoCyte i za što se primijenjuje
2. Što morate znati prije nego što počnete primati DepoCyte
3. Kako se primjenjuje DepoCyte
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DepoCyte
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DepoCyte i za što se primijenjuje

DepoCyte se koristi za liječenje limfomatoznog meningitisa.

Limfomatozni meningitis je stanje u kojem su tumorske stanice prodrle u tekućinu ili membrane koje obavijaju mozak i leđnu moždinu.

DepoCyte se koristi u odraslih osoba za uništavanje tumorskih stanica limfoma.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati DepoCyte

DepoCyte se ne smije primijeniti

- ako ste alergični na citarabin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate infekciju moždanih ovojnica.

Upozorenja i mjere opreza

Prijavljene su ozbiljne neurološke nuspojave povezane s primjenom DepoCytea. Simptomi su uključivali učinke na živčani sustav (npr. konvulzije, bol, utrnutost i mravinjanje, sljepoću ili smetnje vida). Vaš će Vas liječnik redovito pregledavati radi otkrivanja ovim simptomima.

Pazite da redovito uzimate tablete deksametazon prema uputama ako su Vam propisane, jer one smanjuju rizik neželjenih učinaka uzrokovanih DepoCyteom.

Ako se primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite o tome svoga liječnika.

Drugi lijekovi i DepoCyte

Obavijestite svog liječnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

DepoCyte ne bi trebalo davati trudnicama jer može naškoditi nerođenom djetetu. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako ne bi zatrudnjele dok se liječe DepoCyteom.

Muškarci koji se liječe DepoCyteom trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Dojilje ne bi trebale dobiti za vrijeme liječenja jer se DepoCyte izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme liječenja nemojte voziti.

Za vrijeme liječenja nemojte koristiti alate niti strojeve.

3. Kako se primjenjuje DepoCyte

Iskusan i kvalificirani liječnik za liječenje zloćudnih bolesti injicirat će DepoCyte u cerebrospinalnu tekućinu ili lumbalnu vreću. DepoCyte se ne smije primijeniti niti jednim drugim putem. Injekcija se daje sporo kroz 1-5 minuta, i od Vas može biti zatraženo da nakon toga ostanete ležati još sat vremena.

Dobivat ćete i deksametazon, obično u tabletama, ali moguće i kao intravensku injekciju, kroz 5 dana nakon davanja svake doze DepoCytea, kako bi se time pomoglo smanjiti rizik nastanka nuspojava.

Prije davanja bočicu DepoCytea treba ugrijati na sobnoj temperaturi (18 °C – 22 °C) barem 30 minuta. Neposredno prije navlačenja DepoCytea iz bočice, bočicu treba pažljivo preokrenuti kako bi se čestice suspenzije jednakomjerno raspršile. Bočicu se ne bi smjelo žustro mućkati.

Treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza prilikom rukovanja citotoksičnim lijekom (rukovati na odgovarajući način, koristiti prikladan prostor za pripremu, nositi zaštitnu odjeću, provoditi postupke koji će spriječiti rizik od kontaminacije). Zdravstvene djelatnice koje su trudne ili djelatnici koji namjeravaju začeti (muškarci i žene) ne bi trebali raditi s DepoCyteom. U slučaju nehotičnog kontakta sa sluznicama, odmah obilno isprati vodom; treba potražiti medicinski savjet.

DepoCyte treba navući iz bočice neposredno prije primjene; lijek treba upotrijebiti unutar 4 sata od navlačenja iz bočice. Neiskorišteni lijek mora se baciti i više ne koristiti. DepoCyte se ne smije miješati s niti jednim drugim lijekom. Prilikom primjene DepoCytea ne smiju se koristiti In-line filtri.

DepoCyte treba koristiti kakav je isporučen, bez dodatnog razrjeđivanja. Doza za odrasle iznosi 50 mg (jedna bočica DepoCytea).

Za liječenje limfomatoznog meningitisa DepoCyte se primjenjuje prema sljedećem rasporedu:

Započinjanje terapije: jednu bočicu DepoCytea (50 mg) primijeniti svakih 14 dana, 2 doze (1. i 3. tjedan).

Nastavak terapije: jednu bočicu DepoCytea (50 mg) primijeniti svakih 14 dana, 3 doze (5., 7. i 9. tjedan) nakon čega slijedi dodatna doza od 50 mg u 13. tjednu.

Terapija održavanja: jednu bočicu DepoCytea (50 mg) primijeniti svakih 28 dana, 4 doze (17., 21., 25. i 29. tjedan).

Ako ste primili više DepoCytea nego što ste trebali

Preporučenu dozu dat će Vam liječnik kako je potrebno. Ne postoji antidot za DepoCyte. Liječenje predoziranja treba biti usmjereno održavanju vitalnih funkcija.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave. Nuspojave se mogu pojaviti nakon svake injekcije, obično unutar prvih 5 dana.

Vaš će liječnik s Vama razgovarati o nuspojavama i objasniti Vam potencijalne rizike i koristi liječenja.

Učestalost mogućih nuspojava navedena je u nastavku prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (javljaju se kod 1 od 10 korisnika); često (javljaju se kod 1 do 10 korisnika od 100); manje često (javljaju se kod 1 do 10 korisnika od 1000); rijetko (javljaju se kod 1 do 10 korisnika od 10 000); vrlo rijetko (javljaju se kod 1 od 10 000 korisnika); nepoznato (učestalost se ne može utvrditi na temelju dostupnih podataka).

Težina neželjenih učinaka DepoCyttea može biti povećana kada se lijek daje zajedno s drugim kemoterapeutičima.

Recite medicinskim djelatnicima koji Vas tijekom ovog vremena nadziru, ako patite od:

Vrlo često (pojavljuje se u više od 1 od 10 bolesnika)

- Mučnina i/ili povraćanje
- Slabost
- Smetenost
- Vrućica
- Glavobolja
- Omaglica
- Tresavica

Često (pojavljuje se kod manje od 1 na 10, ali više od 1 na 100 bolesnika)

- Bol u leđima
- Konvulzije
- Bol u vratu
- Zakočen ili ukočen vrat
- Infekcija meningealnih ovojnica
- Umor
- Bol, utrnutost ili mravinjanje (osjećaj bockanja iglica)
- Sljepoća ili drugi poremećaji vida
- Gubitak sluha
- Trajna ili ekstremna pospanost
- Parcijalna paraliza

Ako primjetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili druge zdravstvene djelatnike koji su uključeni u liječenje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DepoCyte

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili bočici iza oznake Rok valjanosti ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

DepoCyte treba primijeniti što prije nakon prvog otvaranja, i treba se iskoristiti unutar 4 sata (čuvati na temperaturi 18-22°C).

DepoCyte je sterilna bijela do gotovo bijela suspenzija. DepoCyte se ne smije upotrijebiti ako primijetite izrazitu promjenu boje, promjenu izgleda ili oštećenje spremnika.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. DepoCyte sadrži citarabin i treba ga odlagati na način sukladan lokalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DepoCyte sadrži

- Djelatna tvar je citarabin. Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg citarabina. Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg citarabina
- Drugi sastojci su kolesterol, triolein, dioleilfosfatidilkolin, dipalmitoilfosfatidilglicerol, natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako DepoCyte izgleda i sadržaj pakovanja

DepoCyte je bijela do gotovo bijela suspenzija za injekciju dostupna u staklenim bočicama. Jedna bočica sadrži 5 ml suspenzije za jednokratnu injekciju. Pakovanje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka.

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.