

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DepoCyte 50 mg zawiesina do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg cytarabiny.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg cytarabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Zawiesina w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dokanałowe leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka. U większości pacjentów takie leczenie będzie częścią łagodzenia objawów choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

DepoCyte powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego DepoCyte u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania produktu DepoCyte u dzieci i młodzieży.

Dorośli w tym pacjenci w podeszłym wieku

W celu leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka u dorosłych należy podawać dokanałowo dawkę 50 mg (jedna fiolka) (punkcja lędźwiowa lub dokomorowo przez zbiornik Ommaya). Zaleca się następujący sposób leczenia indukującego, konsolidującego i podtrzymującego:

Leczenie indukujące: 2 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 1. i 3.).

Leczenie konsolidujące: 3 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 5., 7. i 9.) po czym dawka dodatkowa 50 mg w 13. tygodniu.

Leczenie podtrzymujące: 4 dawki po 50 mg podawane co 28 dni (tydzień 17., 21., 25. i 29.).

Sposób podawania

DepoCyte należy podawać w powolnym wlewie przez okres 1–5 minut bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez zbiornik śródkomorowy lub bezpośrednie wstrzyknięcie przez nakłucie lędźwiowe. Po podaniu w punkcji lędźwiowej pacjent powinien być pouczony o konieczności przebywania w pozycji leżącej przez godzinę po podaniu produktu leczniczego. W dniu podania DepoCyte wszyscy pacjenci powinni rozpocząć otrzymywanie przez pięć dni doustnie lub dożylnie 4 mg deksametazonu dwa razy na dobę.

Nie należy podawać w inny sposób produktu DepoCyte.

Produkt leczniczy DepoCyte powinno się stosować w takiej postaci, w jakiej został dostarczony przez wytwórcę, produktu nie wolno rozcieńczać (patrz punkt 6.2).

Lekarz powinien obserwować pacjentów w celu wykrycia bezpośrednich działań toksycznych produktu.

W przypadku wystąpienia neurotoksyczności dawkę należy zmniejszyć do 25 mg. Jeżeli objawy będą się utrzymywać, należy przerwać leczenie produktem DepoCyte.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnym zakażeniem opon mózgowo-rdzeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci przyjmujący DepoCyte powinni równocześnie przyjmować kortykosteroidy (np. deksametazon) w celu złagodzenia objawów zapalenia pajęczynówki (patrz punkt 4.8), które jest bardzo częstą reakcją niepożądaną.

Zapalenia pajęczynówki objawia się głównie poprzez nudności, wymioty, bóle głowy i gorączkę. Nielezione zapalenie pajęczynówki może prowadzić do zgonu.

W celu rozpoznania wczesnych oznak neurotoksyczności pacjentów należy poinformować o możliwych reakcjach niepożądanych w postaci bólów głowy, nudności, wymiotów i gorączki. Należy podkreślić znaczenie równoczesnego podawania deksametazonu podczas rozpoczęcia każdego cyklu leczenia produktem DepoCyte. Pacjentów należy pouczyć, że powinni informować lekarza, jeśli pojawiają się oznaki neurotoksyczności lub, jeśli początkowa dawka deksametazonu nie będzie dobrze tolerowana.

Podawanie dokanałowe cytarabiny wiąże się z występowaniem nudności, wymiotów oraz ciężkiej toksyczności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która może prowadzić do trwałej niewydolności, obejmującej ślepotę, zaburzenia czynności szpiku oraz inne objawy neurotoksyczności.

Podawanie DepoCyte w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami działającymi neurotoksycznie lub napromienianiem czaszki i rdzenia zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

Dokanałowe podawanie leków może wiązać się z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w wyniku zakażenia. Donoszono również o przypadkach wodogłowia, prawdopodobnie będących skutkiem zapalenia pajęczynówki.

Zatrzymanie lub zmniejszenie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnej cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, co zwiększa ryzyko neurotoksyczności. Dlatego też, podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych podawanych dokanałowo, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć potrzebę oceny przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego.

Nie należy spodziewać się działania układowego cytarabiny podanej dokanałowo, jednak nie można wykluczyć działania cytarabiny na funkcję szpiku. Toksyczność układowa, dożylnie podanej cytarabiny, objawia się głównie zahamowaniem czynności szpiku z leukopenią, trombocytopenią oraz niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie układu krwiotwórczego.

Rzadko obserwowano reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu cytarabiny.

Ponieważ cząsteczki DepoCyte mają podobny rozmiar i wygląd do białych krwinek, należy zachować ostrożność podczas interpretowania wyników analizy płynu mózgowo-rdzeniowego po podaniu produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ustalono jednoznacznie interakcji między produktem DepoCyte podawanym dokanałowo a innymi produktami leczniczymi.

Równoczesne podawanie DepoCyte z innymi lekami przeciwnowotworowymi podawanymi dokanałowo nie było badane.

Równoczesne dokanałowe podawanie cytarabiny z innymi lekami cytotoksycznymi zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Chociaż ryzyko wydaje się małe, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być leczone, dopóki nie zostanie wykluczone prawdopodobieństwo ciąży i nie zostanie wdrożona skuteczna antykoncepcja.

W związku z tym, że cytarabina jest produktem leczniczym o właściwościach mutagennych i może uszkadzać chromosomy w komórkach rozrodczych człowieka, kobiety i mężczyźni przyjmujący DepoCyte powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań wpływu na rozwój płodu z zastosowaniem DepoCyte u zwierząt. Nie prowadzono również odpowiednich kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży.

Cytarabina, składnik czynny produktu DepoCyte, może uszkodzić płód podczas podawania ogólnoustrojowego w okresie ciąży, głównie w pierwszym tryestrze. Ponieważ jednak ekspozycja układowa na cytarabinę jest znikoma, obawy o uszkodzenie płodu po dokanałowym podaniu DepoCyte są mało uzasadnione. Chociaż ryzyko wydaje się małe, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być leczone, dopóki nie zostanie wykluczone prawdopodobieństwo ciąży i nie zostanie wdrożona skuteczna antykoncepcja.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cytarabina przenika do mleka matki po podaniu dokanałowym. Ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym produktu DepoCyte była znikoma. Ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że cytarabina przenika do mleka matki oraz ze względu na fakt, że może ona wywoływać poważne objawy niepożądane u dzieci karmionych piersią, nie należy stosować produktu DepoCyte w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono badań nad toksycznym wpływem produktu DepoCyte na reprodukcję. Ponieważ ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym DepoCyte jest znikoma, ryzyko zaburzenia płodności jest prawdopodobnie niskie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma bezpośrednich danych wskazujących na związek między stosowaniem produktu DepoCyte, a możliwością prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń. Jednakże, ze względu na potencjalne objawy niepożądane w trakcie leczenia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów oraz obsługiwać urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach fazy 1-4 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu DepoCyte były: ból głowy (23%), zapalenie pajęczynówki (16%), gorączka (14%), osłabienie (13%), nudności (13%), wymioty (12%), splątanie (11%), biegunka (11%), małopłytkowość (10%) i zmęczenie (6%).

W poniższej Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane dotyczące pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka, uczestniczących w badaniach fazy 1-4, otrzymujących albo DepoCyte, albo cytarabinę, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania (bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące w $> 10\%$ cykli w którejkolwiek grupie leczenia w badaniach fazy 1-4 u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka, otrzymujących DepoCyte 50 mg (n = 151 cykli) lub cytarabinę (n = 99 cykli)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
DepoCyte	Bardzo często: małopłytkowość
Cytarabina	Bardzo często: małopłytkowość
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte	Bardzo często: zapalenie pajęczynówki, splątanie, ból głowy
Cytarabina	Bardzo często: zapalenie pajęczynówki, ból głowy Często: splątanie
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte	Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności
Cytarabina	Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte	Bardzo często: osłabienie, gorączka Często: zmęczenie
Cytarabina	Bardzo często: osłabienie, gorączka, zmęczenie

*Cykle indukcyjny i podtrzymujący trwały odpowiednio 2 i 4 tygodnie, a w ich trakcie pacjentowi podawano albo 1 dawkę DepoCyte, albo 4 dawki cytarabiny. Pacjenci przyjmujący cytarabinę, którzy nie otrzymali wszystkich 4 dawek w cyklu, liczeni są jako pełny cykl.

Zaburzenia układu nerwowego

DepoCyte może powodować ciężką toksyczność ze strony układu nerwowego.

Dokanałowe podawanie cytarabiny może powodować mielopatię (3%) i mieć inne działania neurotoksyczne, niekiedy prowadzące do utrwalonego deficytu neurologicznego. Po dokanałowym podaniu DepoCyte donoszono o przypadkach ciężkiej toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym utrzymujących się drgawek (7%), skrajnej senności (3%), porażenia połowiczego (1%), zaburzeń widzenia włącznie ze ślepotą (1%), głuchoty (3%) i porażenia nerwów czaszkowych (3%). Obserwowano także objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii obwodowego układu nerwowego, takie jak ból (1%), drętwienie (3%), parestezja (3%), niedoczulica (2%), osłabienie (13%), trudności z utrzymaniem kału (3%) i moczu (nieutrzymanie) (1%). W niektórych przypadkach występujące łącznie przedmiotowe i podmiotowe objawy neurologiczne zgłaszano jako zespół ogona końskiego (3%).

Działania niepożądane mogące być następstwem neurotoksyczności wymieniono w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane mogące być następstwem neurotoksyczności, występujące w badaniach fazy II, III i IV u pacjentów otrzymujących DepoCyte 50 mg (n = 99 cykli) lub cytarabinę (n = 84 cykle)	
Zaburzenia psychiczne	
DepoCyte	Często: senność
Cytarabina	Często: senność
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte	Często: zespół ogona końskiego, drgawki, porażenie nerwów czaszkowych, niedoczulica, mielopatia, parestezje, porażenie połowicze, drętwienie
Cytarabina	Często: zespół ogona końskiego, drgawki, porażenie nerwów czaszkowych, niedoczulica, mielopatia, parestezje, porażenie połowicze, drętwienie
Zaburzenia oka	
DepoCyte	Często: zaburzenia widzenia, ślepota
Cytarabina	Często: zaburzenia widzenia, ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	
DepoCyte	Często: głuchota
Cytarabina	Często: głuchota
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte	Często: zaburzenia czynności jelit
Cytarabina	Często: zaburzenia czynności jelit
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
DepoCyte	Często: nietrzymanie moczu
Cytarabina	Często: nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte	Bardzo często: osłabienie Często: ból
Cytarabina	Bardzo często: osłabienie Często: ból

Wszyscy pacjenci przyjmujący DepoCyte powinni równocześnie przyjmować deksametazon w celu złagodzenia objawów zapalenia pajęczynówki. Działania toksyczne mogą być związane z dawką pojedynczą lub z dawkami skumulowanymi. Ponieważ działania toksyczne mogą wystąpić w dowolnej chwili podczas leczenia (choć są najbardziej prawdopodobne w ciągu 5 dni od podania produktu leczniczego), pacjentów leczonych produktem DepoCyte należy stale monitorować w celu wykrycia neurotoksyczności. W razie wystąpienia neurotoksyczności należy zmniejszyć kolejne dawki produktu

DepoCyte, a jeśli objawy toksyczności utrzymują się, należy odstawić leczenie.

Zapalenie pajęczynówki, bardzo częste działanie niepożądane związane ze stosowaniem produktu DepoCyte, jest zespołem przejawiającym się kilkoma działaniami niepożądanymi. Te działania niepożądane, będące prawdopodobnie następstwem podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, występują z następującą częstością: ból głowy (24%), nudności (18%), wymioty (17%), gorączka (12%), sztywność karku (3%), ból szyi (4%), ból pleców (7%), odczyn oponowy (<1%), drgawki (6%), wodogłowie (2%) oraz pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym z towarzyszącymi zmianami stanu świadomości lub bez tych zmian (1%). Reakcje te, występujące u pacjentów przyjmujących DepoCyte, jak i u pacjentów przyjmujących metotreksat i cytarabinę, przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane mogące być następstwem podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów w badaniach fazy II, III i IV	
Zaburzenia układu nerwowego	
DepoCyte (n = 929 cykli)	Bardzo często: ból głowy Często: drgawki, nabyte wodogłowie, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego Niezbyt często: odczyn oponowy
Metotreksat (n = 258 cykli)	Bardzo często: ból głowy Często: drgawki, nabyte wodogłowie, odczyn oponowy
Cytarabina (n = 99 cykli)	Bardzo często: ból głowy Często: drgawki, odczyn oponowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
DepoCyte (n = 929 cykli)	Bardzo często: wymioty, nudności
Metotreksat (n = 258 cykli)	Bardzo często: wymioty, nudności
Cytarabina (n = 99 cykli)	Bardzo często: wymioty, nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
DepoCyte (n = 929 cykli)	Często: ból pleców, ból szyi, sztywność karku
Metotreksat (n = 258 cykli)	Często: ból pleców, ból szyi Niezbyt często: sztywność karku
Cytarabina (n = 99 cykli)	Często: ból pleców, ból szyi, sztywność karku
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
DepoCyte (n = 929 cykli)	Bardzo często: gorączka
Metotreksat (n = 258 cykli)	Często: gorączka
Cytarabina (n = 99 cykli)	Bardzo często: gorączka

*Cykl trwał 2 tygodnie, a w jego trakcie pacjentowi podawano albo 1 dawkę DepoCyte, albo 4 dawki cytarabiny lub metotreksatu. Pacjenci przyjmujący cytarabinę i metotreksat, którzy nie otrzymali wszystkich 4 dawek, liczeni są jako ułamek cyklu.

Badania diagnostyczne

Po podaniu produktu DepoCyte, podobnie jak po dokanałowym leczeniu metotreksatem lub cytarabiną, u pacjentów obserwowano przemijające podwyższenie stężenia białek i liczby białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Działania te zgłaszano głównie jako spontaniczne doniesienia po wprowadzeniu produktu DepoCyte do obrotu. Ponieważ zgłoszone działania dotyczą populacji o nieustalonej wielkości, nie jest możliwa wiarygodna ocena ich częstości występowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie donoszono o przypadkach przedawkowania DepoCyte. Przedawkowanie produktu DepoCyte może wiązać się z ciężkim zapaleniem pajęczynówki włącznie z encefalopatią.

We wcześniejszym niekontrolowanym badaniu klinicznym bez zastosowania profilaktyki deksametazonem podawano pojedyncze dawki do 125 mg. Po dawce 125 mg DepoCyte z powodu encefalopatii zmarł jeden pacjent po 36 godzinach od dokomorowego podania produktu leczniczego. Ten pacjent był również jednocześnie napromieniany na obszar całego mózgu oraz podawano mu dokomorowo metotreksat.

Nie ma antidotum na produkt DepoCyte podawany dokanałowo lub na cytarabinę uwolnioną z kapsułek DepoCyte. W przypadku przedawkowania dokanałowo podanej wolnej cytarabiny dokonano wymiany płynu mózgowo-rdzeniowego z izotonicznym roztworem chlorku sodu. Taka procedura może być wzięta pod uwagę w razie przedawkowania produktu DepoCyte. W razie przedawkowania należy skoncentrować się na podtrzymaniu czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antymetabolity, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC01

Mechanizm działania

DepoCyte jest produktem leczniczym o długotrwałym uwalnianiu cytarabiny, przeznaczonym do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Cytarabina jest specyficznym lekiem przeciwnowotworowym działającym na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. W komórce cytarabina jest metabolizowana do postaci czynnego metabolitu trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale wydaje się, że ara-CTP działa głównie blokując na syntezę DNA. Wbudowanie w DNA i RNA może również przyczynić się do toksyczności cytarabiny. Cytarabina jest cytotoksyczna wobec wielu różnorodnych hodowli proliferujących komórek ssaków.

W przypadku leków z grupy antymetabolitów działających specyficznie na cykl komórkowy bardzo ważnym czynnikiem skuteczności jest długość ekspozycji komórek nowotworowych na stężenia cytotoksyczne.

Działanie farmakodynamiczne

Z badań *in vitro* przeprowadzonych na ponad 60 liniach komórek wynika, że średnie stężenie cytarabiny blokujące 50% wzrostu (IC₅₀) wynosiło około 10 µM (2,4 µg/ml) przez dwa dni ekspozycji i 0,1 µM (0,024 µg/ml) przez 6 dni ekspozycji. Badania wykazały również wrażliwość wielu zwartych linii komórkowych nowotworów guzów litych, zwłaszcza po dłuższych okresach ekspozycji na cytarabinę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wieloośrodkowym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w protokole próby otwartej na 35 osobach z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka (komórki nowotworowe w płynie mózgowo-rdzeniowym) losowo przydzielono pacjentów do grup leczonych dokanałowo produktem DepoCyte (n=18) lub cytarabiną bez kapsułek (n=17). Podczas 1 miesięcznej fazy indukcji produkt DepoCyte podawano dokanałowo w dawkach 50 mg co 2 tygodnie oraz cytarabinę bez kapsułek w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 4 tygodniach zostali wycofani z protokołu leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (określaną jako brak komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i brak postępu objawów neurologicznych) kontynuowali fazy konsolidacji i podtrzymującą przez kolejne 29 tygodni.

Odpowiedź zaobserwowano u 13/18 (72%, 95% przedział ufności: 47, 90) pacjentów przyjmujących DepoCyte wobec 3/17 (18% pacjentów, 95% przedział ufności: 4, 43) w skrzydle badania z cytarabiną bez kapsułek. Zaobserwowano znamienne statystycznie związki między leczeniem, a odpowiedzią (test dokładności Fisher'a wartość $p = 0,002$). Większość pacjentów przyjmujących DepoCyte kontynuowało leczenie w kolejnych fazach badania. Pacjenci przyjmujący DepoCyte przyjęli średnio 5 cykli (dawek) na pacjenta (zakres 1 do 10 dawek), a średni czas leczenia wynosił 90 dni (zakres 1 do 207 dni).

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic, jeżeli chodzi o drugorzędowe cele badania np., czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji choroby, objawy neurologiczne, test Karnofsky'ego, jakość życia oraz całkowity współczynnik przeżycia. Średni współczynnik przeżycia bez progresji (definiowany jako czas do progresji neurologicznej lub zgonu) dla wszystkich leczonych pacjentów wynosił odpowiednio 77 wobec 48 dni dla DepoCyte wobec cytarabiny bez kapsułek. Proporcja pacjentów żyjących po 12 miesiącach wynosiła 24% dla DepoCyte wobec 19% dla cytarabiny bez kapsułek.

Dzieci i młodzież

W otwartym, nieporównawczym badaniu nad stosowaniem rosnących dawek u 18 dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 19 lat) z zajęciem opon mózgowych w przebiegu białaczki lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowych spowodowanym przez pierwotny guz mózgu, ustalono, że maksymalna dawka tolerowana wynosi 35 mg dla podania dokanałowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza dostępnych danych farmakokinetycznych wykazała, że po podaniu dokanałowym produktu DepoCyte zarówno poprzez nakłucie lędźwiowe jak i zbiornik śródkomorowy, maksymalne stężenie cytarabiny obserwowano w ciągu 5 godzin zarówno w komorach mózgu jak i przestrzeni śródoponowej. Po szczytach obserwowano dwufazowy profil eliminacji składający się z początkowego ostrego zmniejszenia stężenia, po którym następowała faza wolniejsza zakończona fazą końcową półtrwania wynosząca od 100 do 263 godzin w przypadku dawek od 12,5 mg do 75 mg. Inaczej w przypadku podania dokanałowego 30 mg wolnej cytarabiny, wówczas dwufazowy profil stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym z końcową fazą okresu półtrwania wynosił około 3,5 godzin.

Z parametrów farmakokinetycznych DepoCyte (75 mg) w grupie pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, którym produkt leczniczy podawano zarówno dokomorowo, jak i poprzez nakłucie lędźwiowe wynika, że ekspozycja na substancję czynną w komorach mózgu jak i przestrzeni śródoponowej jest podobna niezależnie od drogi podania. Ponadto w porównaniu z wolną cytarabiną produkt zwiększa okres biologicznego półtrwania o czynnik 27 do 71 w zależności od drogi podania oraz badanego przedziału. Stężenie cytarabiny w kapsułkach oraz miano cząsteczek tłuszczowych, podczas podawania cytarabiny w kapsułkach charakteryzowała podobna dystrybucja. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) wolnej cytarabiny oraz zamkniętej w kapsułkach po dokomorowym podaniu DepoCyte wydawało się zwiększać liniowo wraz ze zwiększeniem dawki, wskazując na to, że

uwalnianie cytarabiny z DepoCyte oraz farmakokinetyka cytarabiny są liniowe w ludzkim płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dystrybucja

Współczynnik transportu cytarabiny z płynu mózgowo-rdzeniowego do osocza jest mały, zaś przekształcanie w osoczu w arabinozyd urydyny (ara-U), nieczynny metabolit jest duży. Po podaniu dokanałowym 50 mg i 75 mg DepoCyte ekspozycja układowa na cytarabinę określana jest jako znikoma.

Biotransformacja

Główną drogą eliminacji cytarabiny jest metabolizm do nieczynnego związku ara-U, (1-β-D-arabino-furanosylouracyl lub arabinozyd urydyny), po którym następuje wydalenie ara-U w moczu. W przeciwieństwie do cytarabiny podawanej układowo, która jest szybko metabolizowana do ara-U, przemiana w ara-U w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znikoma po podaniu dokanałowym ze względu na znacznie mniejszą aktywność dezaminazy cytydyny w tkankach OUN i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Klirens cytarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym jest podobny do całkowitej prędkości przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego i wynosi około 0,24 ml/min.

Eliminacja

Dystrybucja i klirens cytarabiny oraz głównego składnika fosfolipidowego cząsteczki lipidowej (DOPC) po podaniu dokanałowym DepoCyte oceniano u gryzoni. Znaczniki promieniowania dla cytarabiny i DOPC podlegały szybkiej dystrybucji poprzez oś mózgowo-rdzeniową. Więcej niż 90% cytarabiny było wydalone do 4. dnia od podania, zaś dodatkowe 2,7% po 21 dniach. Wyniki sugerują, że komponenty lipidowe podlegają hydrolizie i w większości włączane są do tkanek po rozpadzie w przestrzeni międzyoponowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przegląd danych toksykologicznych dla składników lipidowych (DOPC i DPPG) lub podobnych fosfolipidów jak te w DepoCyte wskazuje, że takie tłuszcze są dobrze tolerowane u różnych gatunków zwierząt nawet, jeśli są podawane przez dłuższy czas w dawkach zakresu g/kg masy ciała.

Z badań toksyczności ostrej i podostrej wykonanych u małp wynika, że podany dokanałowo produkt DepoCyte był dobrze tolerowany w dawkach do 10 mg (porównywalne dla dawek 100 mg u ludzi). U zwierząt otrzymujących dokanałowo DepoCyte obserwowano łagodne lub umiarkowane zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz aktywację astrocytów. Takie zmiany uznano za spójne z działaniami toksycznymi innych leków podawanych dokanałowo np., cytarabina bez kapsułek. Podobne zmiany (ogólnie określane jako minimalne lub łagodne) obserwowano u niektórych zwierząt otrzymujących sam DepoFoam (pęcherzyki DepoCyte bez cytarabiny) lecz nie u zwierząt w grupie kontrolnej otrzymujących roztwór chlorku sodu. Badania u myszy, szczurów oraz psów wykazały, że wolna cytarabina działa bardzo toksycznie na układ krwiotwórczy.

Nie prowadzono badań rakotwórczości, mutagenności oraz wpływu na rozrodczość z zastosowaniem DepoCyte. Czynny składnik, cytarabina była mutagenna w badaniach *in vitro* oraz klastogenna w badaniach *in vitro* (zaburzenia chromosomów oraz wymiana siostrzanych chromatyd w leukocytach ludzkich) oraz w badaniach *in vivo* (aberracje chromosomowe oraz wymiana siostrzanych chromatyd w szpiku gryzoni oraz w teście mikrojądrowym u myszy). W badaniach *in vitro* cytarabina powodowała transformację zarodków chomika oraz komórek szczurzych H43. Cytarabina była klastogenna w komórkach mejotycznych; zmiany zależne od wielkości dawki obserwowano w główce plemnika oraz zaburzenia chromosomalne u myszy otrzymujących cytarabinę dootrzewnowo (i.p.). Brak badań określających wpływ cytarabiny na płodność. Ponieważ ekspozycja układowa na wolną cytarabinę po podaniu dokanałowym był znikoma, ryzyko zaburzenia płodności jest małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cholesterol
Trioleina
Dioleilolfosfatydylocholina (DOPC)
Dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie prowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących niezgodności DepoCyte z innymi lekami. Produktu DepoCyte nie wolno rozcieńczać lub mieszać z innymi produktami leczniczymi, ponieważ zmiana stężenia lub pH może wpłynąć na stabilność mikrocząsteczek.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszorazowym otwarciu: z punktu widzenia mikrobiologii produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zastosowany natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania od otwarcia do użycia produktu; zwykle produkt przechowuje się nie dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 18 do 22°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka ze szkła typu I zamknięta gumowym korkiem fluoroakrylowym, zabezpieczonym aluminiowym uszczelnieniem zawierająca 50 mg cytarabiny w 5 ml zawiesiny.

DepoCyte pakowany jest do osobnych kartonów, z których każdy zawiera fiolkę z pojedynczą dawką produktu leczniczego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie DepoCyte

Ze względu na toksyczność DepoCyte należy zachować ostrożność podczas użycia. Zobacz poniżej „Ostrzeżenia dotyczące użycia i usuwania DepoCyte”.

Fiolki należy doprowadzić do temperatury pokojowej (18°C–22°C) przez okres co najmniej 30 minut. Fiolki należy delikatnie obrócić w celu wzburzenia zawiesiny przed pobraniem z fiolki. Fiolek nie wolno wstrząsać zbyt energicznie. Nie wymaga się dodatkowego rozcieńczenia produktu leczniczego.

Podawanie DepoCyte

DepoCyte należy podawać wyłącznie dokanalowo.

DepoCyte należy pobrać z fiolki bezpośrednio przed podaniem. Ponieważ DepoCyte znajduje się w fiolkach jednorazowego użytku, które nie zawierają środków konserwujących, produkt leczniczy należy

wykorzystać w ciągu 4 godzin od pobrania z fiolki. Niewykorzystanego produktu leczniczego nie wolno użyć później. Nie wolno mieszać DepoCyte z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2). Nie wolno rozcieńczać zawiesiny.

Nie wolno stosować filtrów podczas podawania DepoCyte. DepoCyte podaje się bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez zbiornik śródkomorowy lub w bezpośrednim wstrzyknięciu po nakłuciu lędźwiowym. DepoCyte należy podawać powoli przez okres 1-5 minut. Po podaniu w punkcji lędźwiowej pacjent powinien być poinstruowany o konieczności przebywania w pozycji leżącej przez godzinę po podaniu produktu leczniczego. Lekarz powinien obserwować pacjenta aby wykryć objawy natychmiastowej toksyczności.

W dniu podania DepoCyte wszyscy pacjenci powinni rozpocząć otrzymywanie przez pięć dni doustnie lub dożylnie 4 mg deksametazonu dwa razy na dobę.

Ostrzeżenia dotyczące przenoszenia i usuwania DepoCyte

Ze względu na toksyczność substancji czynnej zaleca się:

- Personel medyczny powinien być przeszkolony w obchodzeniu się z lekami przeciwnowotworowymi;
- Mężczyźni i kobiety z personelu medycznego, którzy pragną mieć dzieci oraz kobiety w ciąży powinni być wyłączeni z prac z zastosowaniem produktu leczniczego;
- Personel musi mieć na sobie ubranie ochronne: okulary, fartuchy, rękawiczki jednorazowe oraz maski;
- Do sporządzenia iniekcji należy wyznaczyć obszar (najlepiej z zapewnieniem wyciągu laminarnego). Powierzchnia robocza powinna być zabezpieczona jednorazowym, wzmocnionym plastikiem, papierem chłonnym;
- Wszystkie przedmioty używane podczas podawania lub czyszczenia powinny zostać włożone do pojemników z odpadami wysokiego ryzyka przeznaczonymi do spalania w wysokiej temperaturze;
- W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, miejsce należy natychmiast umyć wodą i mydłem;
- W razie przypadkowego kontaktu z błoną śluzową miejsce należy natychmiast obficie płukać wodą. Należy również zwrócić się po poradę lekarską.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/187/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 lipca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

DepoCyte 50 mg zawiesina do wstrzykiwań
Cytarabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 50 mg cytarabiny (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Cholesterol, trioleina, dioleilofosfatydylocholina
dipalmitoilofosfatydyloglicerol, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Jedna fiolka o pojemności 5 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dokanałowe.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/187/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

< PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

<Nie dotyczy.>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

DepoCyte 50 mg zawiesina do wstrzykiwań.
Cytarabina

Podanie dokanałowe.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml.

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

DepoCyte 50 mg zawiesina do wstrzykiwań Cytarabina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest DepoCyte i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DepoCyte
3. Jak podawany jest lek DepoCyte
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DepoCyte
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DepoCyte i w jakim celu się go stosuje

Wskazaniem do stosowania DepoCyte jest zapalenie opon mózgowych w przebiegu chłoniaka.

Zapalenie opon mózgowych w przebiegu chłoniaka jest stanem, w którym komórki rakowe chłoniaka zajęły płyn lub błony otaczające mózg i rdzeń kręgowy.

DepoCyte stosuje się u dorosłych w celu zabicia komórek nowotworowych chłoniaka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DepoCyte

Kiedy nie przyjmować DepoCyte

- jeśli pacjent ma uczulenie na cytarabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli występuje zakażenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W związku ze stosowaniem DepoCyte zgłaszano ciężkie neurologiczne działania niepożądane.

Objawy te były związane z działaniem na układ nerwowy (np. drgawki, ból, drętwienie lub mrowienie, ślepota lub zaburzenia widzenia). Lekarz będzie regularnie sprawdzać, czy objawy te występują u pacjenta.

Pacjent powinien upewnić się, że przyjmuje zgodnie z zaleceniem wszelkie tabletki deksametazonu, które zostały przepisane. Tabletki te zmniejszają bowiem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych produktu DepoCyte.

Jeżeli działania niepożądane nasilą się lub wystąpi jakiekolwiek nowe działanie niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku DepoCyte nie należy podawać kobietom w ciąży, ponieważ jest on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem DepoCyte.

Mężczyźni stosujący DepoCyte również powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia DepoCyte, gdyż lek przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów w trakcie leczenia.

Nie obsługiwać maszyn w trakcie leczenia.

3. Jak podawany jest lek DepoCyte

Wykwalifikowany lekarz lub lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów podaje lek DepoCyte do płynu mózgowo-rdzeniowego dokomorowo lub przez nakłucie lędźwiowe. Nie należy podawać w inny sposób leku DepoCyte. Wstrzyknięcia wykonuje się powoli przez 1-5 minut. Pacjent może być poproszony o pozostanie w pozycji leżącej przez godzinę po podaniu leku.

Pacjentowi będzie także podawany deksametazon, z reguły w postaci tabletek, lecz niekiedy również we wstrzyknięciu dożylnym, przez 5 dni od podania każdej dawki DepoCyte w celu zmniejszenia możliwych działań niepożądanych.

Przed zastosowaniem leku DepoCyte, fiolkę należy ogrzewać do temperatury pokojowej (18°C – 22°C) przez co najmniej 30 minut. Tuż przed pobraniem leku DepoCyte, należy delikatnie odwrócić fiolkę w celu równomiernego zmieszania cząsteczek. Nie należy potrząsać energicznie fiolką.

Podczas przygotowania do podawania i podczas podawania leku cytotoksycznego należy podjąć odpowiednie środki ostrożności (odpowiednia technika przygotowywania leku do podawania, korzystanie z odpowiedniego miejsca przeznaczonego do tego celu, używanie ubrania ochronnego, stosowanie procedur zmniejszających ryzyko skażenia). Członkowie personelu medycznego, którzy pragną mieć dzieci (mężczyźni i kobiety), oraz kobiety w ciąży nie powinni brać udziału w pracach z lekiem DepoCyte. W razie przypadkowego kontaktu z błoną śluzową miejsce należy natychmiast obficie przepłukać wodą. Należy również zwrócić się o poradę lekarską.

DepoCyte należy pobierać z fiolki bezpośrednio przed podaniem; produkt leczniczy należy zastosować w ciągu 4 godzin od pobrania z fiolki. Niewykorzystanego produktu leczniczego nie wolno użyć później, należy go wyrzucić. Nie wolno mieszać DepoCyte z innymi produktami leczniczymi. Nie wolno stosować filtrów podczas podawania DepoCyte.

DepoCyte musi być używany tak, jak jest dostarczony przez wytwórcę bez dodatkowego rozcieńczenia. Dawka dla dorosłych to 50 mg (jedna fiołka DepoCyte).

W celu leczenia zapalenia opon mózgowych w przebiegu chłoniaka DepoCyte podaje się w następujący sposób:

Rozpoczęcie leczenia: 2 dawki po 50 mg (jedna fiołka DepoCyte) podawane co 14 dni (tydzień 1. i 3.).

Kontynuacja leczenia: 3 dawki po 50 mg (jedna fiołka DepoCyte) podawane co 14 dni (tydzień 5., 7. i 9.) po czym dawka dodatkowa 50 mg w 13 tygodniu.

Leczenie podtrzymujące: 4 dawki po 50 mg (jedna fiołka DepoCyte) podawane co 28 dni (tydzień 17., 21., 25. i 29.).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku DepoCyte

Zalecana dawka podawana jest przez lekarza zgodnie z potrzebą. Nie ma odtrutki leku DepoCyte. W razie przedawkowania należy podtrzymywać czynności życiowe.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić po każdym podaniu, zazwyczaj jednak w ciągu pierwszych pięciu dni.

Lekarz omówi je z pacjentem i wyjaśni możliwe zagrożenia i korzyści leczenia.

Częstość występowania możliwych, wymienionych poniżej działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów); często (dotyczy od 1 do 10 na 100 pacjentów); niezbyt często (dotyczy od 1 do 10 na 1000 pacjentów); rzadko (dotyczy od 1 do 10 na 10 000 pacjentów); bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 pacjentów); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zdarzenia niepożądane dotyczące DepoCyte mogą być cięższe, jeżeli produkt jest podawany w połączeniu z innymi chemioterapeutykami.

Personel medyczny należy poinformować jeśli wystąpią:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Nudności i(lub) wymioty
- Osłabienie
- Splątanie
- Gorączka
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Drżenie

Często (występują u mniej niż 1 na 10, ale więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Ból pleców
- Drgawki
- Ból karku
- Szttywność karku
- Zakażenie opon mózgowych
- Zmęczenie
- Ból, drętwienie lub mrowienie
- Ślepota i inne zaburzenia widzenia
- Utrata słuchu
- Utrzymująca się lub skrajna senność
- Porażenie częściowe

Należy poinformować personel medyczny sprawujący opiekę nad pacjentem o wystąpieniu poważnych objawów niepożądanych lub jakichkolwiek objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DepoCyte

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

DepoCyte należy zastosować jak najszybciej po pierwszorazowym otwarciu; zwykle produkt powinien być wykorzystany w ciągu 4 godzin (przechowywany w temperaturze 18–22°C).

DepoCyte jest zawiesiną w kolorze od białego do białawego. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się istotne przebarwienie, zmianę wyglądu lub uszkodzenie pojemnika.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Produkt DepoCyte zawiera cytarabinę i powinien być usunięty zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DepoCyte

- Substancją czynną leku jest cytarabina. Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg cytarabiny. Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg cytarabiny
- Pozostałe składniki to: cholesterol, triooleina, dioleilolfosfatydylocholina, dipalmitoilofosfatydyloglicerol, chlorek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda DepoCyte i co zawiera opakowanie

DepoCyte jest zawiesiną do wstrzykiwań w kolorze od białego do białawego, dostarczaną w szklanej fiolce.

Każda fiolka zawiera 5 ml zawiesiny na jedno wstrzyknięcie.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Pacira Limited, Wessex House, Marlow Road, Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5SP, Zjednoczone Królestwo

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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@mundipharmadk

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.