

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DepoCyte 50 mg, suspensie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de suspensie conține citarabină 10 mg.
Fiecare flacon a 5 ml conține citarabină 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.
Suspensie de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul intratecal al meningitei limfomatoase. La majoritatea pacienților, acest tratament va face parte din tratamentul simptomatic, paliativ al bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

DepoCyte trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapicelor antineoplazice.

Doze

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Nu se recomandă utilizarea DepoCyte la copii și adolescenți, până când nu vor fi disponibile date suplimentare.

Adulți și vârstnici

Pentru tratamentul meningitei limfomatoase, doza pentru adulți este de 50 mg (un flacon), administrată pe cale intratecală (puncție lombară sau pe cale intraventriculară printr-un rezervor Ommaya). Se recomandă următorul regim terapeutic de inducție, de consolidare și de întreținere:

Tratament de inducție: 50 mg administrate la fiecare 14 zile, pentru 2 doze (săptămâna 1 și 3).

Tratament de consolidare: 50 mg administrate la fiecare 14 zile, pentru 3 doze (săptămânile 5, 7 și 9), urmate de o doză suplimentară de 50 mg în săptămâna 13.

Tratament de întreținere: 50 mg administrate la fiecare 28 zile, pentru 4 doze (săptămânile 17, 21, 25 și 29).

Mod de administrare

DepoCyt® trebuie administrat prin injecție lentă, pe o perioadă de 1 până la 5 minute, direct în lichidul cefalorahidian (LCR), fie printr-un rezervor intraventricular, fie prin injecție directă în sacul lombar. După administrarea medicamentului prin puncție lombară, pacientul trebuie sfătuit să rămână în decubit timp de o oră. Toți pacienții trebuie să înceapă un tratament cu 4 mg de dexametazonă de două ori pe zi, fie pe cale orală fie pe cale intravenoasă, timp de 5 zile, începând cu prima zi în care s-a injectat DepoCyt®.

DepoCyt® nu trebuie administrat pe nicio altă cale.

DepoCyt® trebuie utilizat așa cum este furnizat; nu trebuie diluat (vezi pct. 6.2).

Pacienții trebuie ținuti sub observație medicală, pentru a se interveni în cazul în care apar reacții toxice imediate.

Dacă apar manifestări de neurotoxicitate, doza trebuie redusă la 25 mg. Dacă manifestările persistă, tratamentul cu DepoCyt® trebuie întrerupt.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Pacienți cu infecție meningeală activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cărora li se administrează DepoCyt® trebuie să fie tratați concomitent cu corticosteroizi (de exemplu dexametazonă), pentru ameliorarea simptomelor arahnoiditei (vezi pct. 4.8), care este o reacție adversă foarte frecventă.

Arahnoidita este un sindrom caracterizat în principal prin greață, vărsături, cefalee și febră. În absența tratamentului, arahnoidita de cauze chimice poate avea evoluție letală.

Pacienții trebuie să fie informați despre reacțiile adverse previzibile - cefalee, greață, vărsături și febră - dar și despre semnele și simptomele inițiale de neurotoxicitate. La începutul fiecărui ciclu de tratament cu DepoCyt®, trebuie subliniată importanța administrării concomitente de dexametazonă. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului în cazul în care apar semne și simptome de neurotoxicitate, sau dacă dexametazona administrată pe cale orală nu este bine tolerată.

Administrarea citarabinei pe cale intratecală a fost asociată cu greață, vărsături și efecte toxice grave la nivelul sistemului nervos central, care uneori pot să provoace un deficit permanent; acesta include cecitate, mielopatie și alte tulburări toxice neurologice.

Administrarea de DepoCyt® în asociere cu alți agenți chimioterapici neurotoxici, sau cu iradierea regiunilor craniene/spinale, poate amplifica riscul neurotoxic.

Meningita infecțioasă poate fi corelată cu administrarea medicamentului pe cale intratecală. A fost de asemenea raportată hidrocefalie, probabil accelerată de arahnoidită.

Blocarea sau reducerea fluxului LCR poate produce creșterea concentrației de citarabină liberă în LCR, amplificând astfel riscul de neurotoxicitate. Prin urmare, la fel ca în cazul terapiei citotoxice intratecale, trebuie avută în vedere evaluarea fluxului LCR înainte de începerea tratamentului.

Cu toate că nu se prevede o difuziune sistemică semnificativă a citarabinei libere după administrarea intratecală, unele efecte asupra funcției măduvei osoase nu pot fi excluse complet. Toxicitatea sistemică datorată administrării intravenoase a citarabinei constă în principal, în deprimarea măduvei

osoase, cu leucopenie, trombocitopenie și anemie. Din acest motiv se recomandă monitorizarea funcției hematopoietice.

Reacțiile anafilactice după administrarea intravenoasă a citarabinei libere au fost rareori raportate.

Deoarece particulele de DepoCyt sunt asemănătoare prin dimensiuni și aspect cu leucocitele, se recomandă atenție în interpretarea examenului citologic al LCR, după administrare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au stabilit interacțiuni evidente între DepoCyt administrat pe cale intratecală și alte medicamente.

Nu s-au realizat studii privind administrarea concomitentă, pe cale intratecală, a DepoCyt împreună cu alți agenți antineoplazici.

Administrarea intratecală concomitentă a citarabinei cu alți agenți citotoxici poate mări riscul de neurotoxicitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

În pofida riscului aparent scăzut, femeile aflate în perioada fertilă nu trebuie tratate cu DepoCyt până când sarcina nu este exclusă și trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive sigure.

Deoarece citarabina are potențial mutagen și poate induce anomalii cromozomiale la nivelul spermatozoizilor, pacienții de sex masculin care urmează tratament cu DepoCyt și partenerii acestora trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive sigure.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii de teratogenitate cu DepoCyt administrat la animale și nici nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea de DepoCyt la femeile gravide.

Citarabina, componenta activă din DepoCyt, poate provoca anomalii fetale atunci când este administrată pe cale sistemică în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Cu toate acestea, preocuparea legată de apariția anomaliilor fetale în urma administrării intratecale a DepoCyt este redusă, deoarece expunerea sistemică la citarabină este neglijabilă.

În pofida riscului aparent scăzut, femeile aflate în perioada fertilă nu trebuie tratate cu DepoCyt până când sarcina nu este exclusă și trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive sigure.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă citarabina se elimină în laptele uman, în urma administrării pe cale intratecală a medicamentului. Expunerea sistemică la citarabina sub formă liberă în urma tratamentului intratecal cu DepoCyt a fost neglijabilă. Ținând cont de faptul că medicamentul poate fi eliminat în laptele matern și că există riscul potențial de producere a unor reacții adverse grave la sugari, utilizarea DepoCyt nu este recomandată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate care să evalueze toxicitatea DepoCyt asupra funcției de reproducere. Deoarece expunerea sistemică la citarabina liberă în urma tratamentului intratecal cu DepoCyt este neglijabilă, riscul afectării fertilității pare a fi scăzut (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au existat raportări care să coreleze în mod explicit, efectele tratamentului cu DepoCyte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, având în vedere reacțiile adverse raportate, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

În studiile de fază 1—4, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, asociate cu administrarea DepoCyte, au fost cefalee (23%), arahnoidită (16%), febră (14), slăbiciune (13%), greață (13%), vărsături (12%), confuzie (11%), diaree (11%), trombocitopenie (10%) și oboseală (6%).

În Tabelul 1 de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse pentru studiile de fază 1 - 4 la pacienții cu meningită limfomatoasă cărora li s-a administrat fie DepoCyte, fie citarabină; reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse apărute în > 10% din cicluri, în fiecare grup de tratament, la pacienții cu meningită limfomatoasă aflați în Fazele 1 - 4 de studiu, cărora li s-au administrat fie Depocyte 50 mg, (n = 151 de cicluri), fie citarabină (n= 99 de cicluri)

Tulburări hematologice și limfatice	
DepoCyte	Foarte frecvente: Trombocitopenie
Citarabină	Foarte frecvente: Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului nervos	
DepoCyte	Foarte frecvente: arahnoidită, confuzie, cefalee
Citarabină	Foarte frecvente: arahnoidită, cefalee Frecvente: confuzie
Tulburări gastro-intestinale	
DepoCyte	Foarte frecvente: diaree, vărsături, greață
Citarabină	Foarte frecvente: diaree, vărsături, greață
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
DepoCyte	Foarte frecvente: slăbiciune, febră Frecvente: oboseală
Citarabină	Foarte frecvente: slăbiciune, febră, oboseală

*Duratele ciclurilor de inducție și de întreținere au fost de 2 și respectiv de 4 săptămâni, în timpul cărora pacientului li s-a administrat fie o doză de Depocyte, fie 4 doze de citarabină. Pacienții sub tratament cu citarabină care nu au completat toate cele 4 doze dintr-un ciclu au fost înregistrați cu un ciclu complet.

Tulburări ale sistemului nervos

DepoCyte poate produce manifestări grave de toxicitate neurologică.

Administrarea intratecală a citarabinei poate provoca mielopatie (36%) și alte tipuri de toxicitate neurologică, uneori având ca rezultat, un deficit neurologic permanent. După administrarea intratecală de DepoCyte au fost raportate unele efecte toxice la nivelul sistemului nervos central, incluzând convulsii persistente (7%), somnolență extremă (3%), hemiplegie (1%), tulburări vizuale incluzând cecitate (1%), hipoacuzie (3%) și paralizii ale nervilor cranieni (3%). De asemenea au fost raportate semne și simptome de neuropatie periferică, precum durere (1%), amorțeală (3%), parestezie (3%), hipoestezie (2%), slăbiciune (13%) și insuficiența controlului sfincterian intestinal (3%) și vezical (1%) (incontinentă); în unele cazuri, această asociere de semne și simptome neurologice a fost raportată sub forma sindromului cozii de cal (3%).

Reacțiile adverse care pot să reflecte neurotoxicitatea sunt prezentate în Tabelul 2 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Table 2: Reacții adverse care reflectă posibil manifestări de neurotoxicitate la pacienții din studiile de fază II, III și IV cărora li se administrează DepoCyt 50 mg (n = 99 cicluri) sau citarabină (n = 84 cicluri)	
Tulburări psihice	
DepoCyt	Frecvente: somnolență
Citarabină	Frecvente: somnolență
Tulburări ale sistemului nervos	
DepoCyt	Frecvente: sindromul cozii de cal, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni, hipoestezie, mielopatie, parestezie, hemiplegie, amorțeală
Citarabină	Frecvente: sindromul cozii de cal, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni, hipoestezie, mielopatie, parestezie, hemiplegie, amorțeală
Tulburări oculare	
DepoCyt	Frecvente: tulburări vizuale, cecitate
Citarabină	Frecvente: tulburări vizuale, cecitate
Tulburări acustice și vestibulare	
DepoCyt	Frecvente: hipoacuzie
Citarabină	Frecvente: hipoacuzie
Tulburări gastro-intestinale	
DepoCyt	Frecvente: incontinență intestinală
Citarabină	Frecvente: incontinență intestinală
Tulburări renale și ale căilor urinare	
DepoCyt	Frecvente: incontinență urinară
Citarabină	Frecvente: incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
DepoCyt	Foarte frecvente: slăbiciune Frecvente: durere
Citarabină	Foarte frecvente: slăbiciune Frecvente: durere

Toți pacienții cărora li se administrează DepoCyt trebuie tratați concomitent cu dexametazonă pentru ameliorarea simptomelor arahnoiditei. Efectele toxice pot fi corelate cu o singură doză sau cu doze cumulative. Deoarece efectele toxice pot apărea la orice moment în timpul tratamentului (deși sunt cel mai probabile în primele 5 zile de administrare), pacienții care urmează tratament cu DepoCyt trebuie să fie monitorizați în mod continuu, pentru depistarea manifestărilor de neurotoxicitate. Dacă pacienții prezintă manifestări de neurotoxicitate, dozele ulterioare de DepoCyt trebuie reduse iar tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care toxicitatea persistă.

Arahnoidita, o reacție adversă foarte frecventă asociată cu administrarea DepoCyt, este un sindrom manifestat prin mai multe reacții adverse. Incidența acestor reacții adverse, care reflectă o posibilă iritație meningeală, este reprezentată de cefalee (24%), greață (18%), vărsături (17%), febră (12%), rigiditatea cefei (3%), durere cervicală (4%), durere lombară (7%), meningism ($< 1\%$), convulsii (6%), hidrocefalie (2%) și pleiocitoza LCR, cu sau fără alterarea stării de conștiință (1%). Tabelul 3 de mai jos prezintă aceste reacții în cazul pacienților tratați cu DepoCyt și, de asemenea, în cazul pacienților tratați cu metotrexat și citarabină.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

Tabelul 3: Reacții adverse care reflectă o posibilă iritație meningeală la pacienții din studii de fază II, III și IV	
Tulburări ale sistemului nervos	
DepoCyt (n = 929 cicluri)	Foarte frecvente: cefalee Frecvente: convulsii, hidrocefalie dobândită, pleiocitoză LCR Mai puțin frecvente: meningism
Metotrexat (n = 258 cicluri)	Foarte frecvente: cefalee Frecvente: convulsii, hidrocefalie dobândită, meningism
Citarabină (n = 99 cicluri)	Foarte frecvente: cefalee Frecvente: convulsii, meningism
Tulburări gastro-intestinale	
DepoCyt (n = 929 cicluri)	Foarte frecvente: vărsături, greață
Metotrexat (n = 258 cicluri)	Foarte frecvente: vărsături, greață
Citarabină (n = 99 cicluri)	Foarte frecvente: vărsături, greață
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
DepoCyt (n = 929 cicluri)	Frecvente: dursalgie, durere cervicală, rigiditatea cefei
Metotrexat (n = 258 cicluri)	Frecvente: dursalgie, durere cervicală Mai puțin frecvente: rigiditatea cefei
Citarabină (n = 99 cicluri)	Frecvente: dursalgie, durere cervicală, rigiditatea cefei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
DepoCyt (n = 929 cicluri)	Foarte frecvente: febră
Metotrexat (n = 258 cicluri)	Frecvente: febră
Citarabină (n = 99 cicluri)	Foarte frecvente: febră

*Durata ciclului a fost de 2 săptămâni, în timpul cărora pacientului i s-a administrat fie o doză de DepoCyt, fie 4 doze de citarabină sau metotrexat. Pacienții cărora li s-a administrat citarabină și metotrexat și care nu au completat toate cele 4 doze au fost înregistrați cu o fracțiune de ciclu.

Investigații diagnostice

După administrarea de DepoCyt la pacienți, au fost observate creșteri tranzitorii ale proteinelor și leucocitelor în LCR; aceleași efecte au fost observate după tratamentul intratecal cu metotrexat sau citarabină. Aceste reacții au fost raportate în principal din experiența după punerea pe piață a Depocyt, sub formă de raportări spontane de cazuri. Deoarece aceste reacții sunt raportate de la grupe de pacienți cu dimensiuni neprecizate, nu este posibilă estimarea adecvată a frecvenței lor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu DepoCyt. Un supradozaj cu DepoCyt poate să determine arahnoidită severă, inclusiv encefalopatie.

Într-un studiu inițial necontrolat, realizat fără profilaxie cu dexametazonă, s-au administrat doze unice de cel mult 125 mg. Un pacient a murit de encefalopatie, la 36 de ore după ce i s-a administrat o doză de 125 mg de Depocyt pe cale intraventriculară. Același pacient fusese însă supus concomitent, radioterapiei cerebrale totale și i se administrase anterior, tratament intraventricular cu metotrexat.

Nu există antidot pentru DepoCyt administrat intratecal sau pentru citarabină neîncapsulată, eliberată din DepoCyt. Într-un caz de supradozaj intratecal cu citarabină liberă s-a efectuat substituirea lichidului cefalorahidian cu soluție izotonă de clorură de sodiu; utilizarea unui asemenea procedeu poate fi avută în vedere în cazul supradozajului cu Citarabină. Tratamentul cazurilor de supradozaj trebuie să urmărească menținerea funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimetaboliți, analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC L01BC01

Mecanism de acțiune

DepoCyt este un preparat de citarabină cu eliberare prelungită, utilizat pentru administrarea directă în lichidul cefalorahidian (LCR).

Citarabina este un antineoplazic specific unei anumite faze a ciclului celular, care afectează numai celulele aflate în faza S a diviziunii celulare. În interiorul celulei, citarabina este transformată în citarabină-5'-trifosfat (ara-CTP), care reprezintă metabolitul său activ. Mecanismul de acțiune nu este complet elucidat, dar se pare că ara-CTP acționează în principal prin inhibarea sintezei de ADN. Încorporarea în ADN și ARN poate de asemenea să contribuie la citotoxicitatea citarabinei. Citarabina este citotoxică pentru o varietate largă de culturi de celule proliferative de mamifer.

În cazul antimetaboliților specifice unei anumite faze a ciclului celular, durata expunerii celulelor neoplazice la concentrațiile citotoxice este un factor important de determinare a eficacității.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro*, efectuate la peste 60 de linii celulare, au demonstrat că valoarea mediană a concentrației de citarabină care determină inhibiția creșterii celulare cu 50% (IC₅₀), a fost de aproximativ 10 μM (2,4 μg/ml) după două zile de expunere și de 0,1 μM (0,024 μg/ml) după 6 zile de expunere. În plus, aceste studii au demonstrat sensibilitatea multor linii de celule tumorale solide la citarabină, mai ales după perioade mai îndelungate de expunere la citarabină.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic deschis, multicentric, cu un grup de control activ, la 35 de pacienți cu meningită limfomatoasă (cu celule maligne evidențiate prin citologia LCR) s-a administrat randomizat, terapia intratecală, fie cu DepoCyt (n=18), fie cu citarabină neîncapsulată (n= 17). În timpul fazei terapeutice de inducție cu durata de 1 lună, DepoCyt a fost administrat pe cale intratecală în doze de 50 de mg la fiecare 2 săptămâni, iar citarabina neîncapsulată, în doze de 50 mg de două ori pe săptămână. Pacienții care nu au răspuns la tratament au fost retrași din protocolul terapeutic după 4 săptămâni. Pacienții la care s-a obținut un răspuns (definit prin dispariția celulelor maligne din LCR, în absența agravării simptomelor neurologice) au continuat să primească tratament de consolidare și de întreținere pentru o perioadă de cel mult 29 de săptămâni.

S-au observat răspunsuri la 13/18 (72%, interval de încredere la 95%: 47, 90) din pacienții care au primit DepoCyt fața de 3/17 (18% din pacienți, interval de încredere la 95%: 4, 43) în grupul care a primit citarabină neîncapsulată. A fost observată o asociere semnificativă statistic între tratament și răspuns (testul Fischer exact: valoarea $p = 0,002$). Majoritatea pacienților sub tratament cu DepoCyt, care au depășit faza de inducție, au primit tratament complementar. Pacienții cu DepoCyt au primit în medie 5 cicluri (doze) pe pacient (cu limite între 1 până la 10 doze), cu o valoare mediană a terapiei de 90 de zile (cu limite între 1 și 207 zile).

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în privința obiectivelor secundare, precum durata răspunsului, supraviețuirea în absența semnelor de progresie a bolii, semne și simptome neurologice, indicele de performanță fizică Karnofsky, calitatea vieții și supraviețuirea globală. Valoarea mediană a supraviețuirii în absența semnelor de evoluție a bolii (definită prin intervalul de timp până la progresia manifestărilor neurologice sau până la deces) pentru toți pacienții tratați a fost de 77 de zile pentru grupul cu DepoCyt, față de 48 de zile pentru grupul cu citarabină neîncapsulată. Procentul de supraviețuire la 12 luni a fost de 24% la pacienții cu DepoCyt față de 19% la cei cu citarabină neîncapsulată.

Copii și adolescenți

Într-un studiu deschis non-comparativ, privind creșterea progresivă a dozei, care a inclus 18 pacienți pediatrici (cu vârste cuprinse între 4 și 19 ani) cu meningită leucemică sau cu meningită neoplazică datorată unei tumori cerebrale primare, doza intratecală de 35 mg a fost considerată doza maximă tolerată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Analiza datelor de farmacocinetică disponibile, demonstrează că, după administrarea intratecală de Depocyt la pacienți, fie prin injectare directă în sacul lombar, fie prin rezervorul intraventricular, concentrațiile maxime de citarabină liberă au fost observate într-un interval de 5 ore, atât în spațiul ventricular cât și în sacul lombar. Aceste concentrații maxime au fost urmate de un profil de eliminare bifazic format dintr-o pantă inițială descendentă rapidă și o pantă succesivă lentă, cu un timp de înjumătățire prin eliminare cuprins între 100 și 263 de ore, la un interval de dozaj cuprins între 12,5 mg și 75 mg. Prin contrast, administrarea intratecală de 30 mg de citarabină liberă a prezentat un profil bifazic al concentrațiilor în LCR, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 3,4 ore.

Parametrii farmacocinetici ai administrării de Depocyt (75 mg), fie pe cale intraventriculară, fie prin puncție lombară, la pacienți cu meningită neoplazică, au sugerat că difuziunea substanței active la nivel ventricular sau în spațiile lombare este similară, indiferent de calea de administrare. În plus, în comparație cu citarabină liberă, preparatul a amplificat timpul de înjumătățire biologic cu un factor care a variat de la 27 la 71, în funcție de calea de administrare și de compartimentul cercetat. Concentrațiile de citarabină încapsulată și număratoarea particulelor lipidice în care citarabina este încapsulată au demonstrat un model de distribuție similar. După injectarea intraventriculară de DepoCyt, valorile ASC pentru citarabină liberă și încapsulată par să crească liniar cu creșterea dozei, indicând faptul că eliberarea citarabinei din DepoCyt și farmacocinetica citarabinei sunt liniare în LCR uman.

Distribuție

Viteza de difuziune a citarabinei din LCR în plasmă este lentă; conversia în metabolitul inactiv, uracil arabinosid (ara-U), la nivel plasmatic, este rapidă. Expunerea sistemică la citarabină s-a dovedit a fi neglijabilă după administrarea intratecală de 50 mg și de 75 mg de DepoCyt.

Metabolizare

Calea principală de eliminare a citarabinei este reprezentată de transformarea sa metabolică în compusul inactiv ara-U, (1-β-D-arabinofuranoziluracil sau uracil arabinozid), urmată de excreția urinară de ara-U. În contrast cu administrarea sistemică a citarabinei, care este metabolizată rapid la ara-U, transformarea în ara-U la nivelul LCR după administrarea intratecală este neglijabilă, datorită activității semnificativ mai reduse a citidin-deaminazei în țesuturile SNC și în LCR. Rata clearance-ului citarabinei în LCR este similară celei a fluxului LCR, adică de 0,24 ml/min.

Eliminare

Au fost evaluate distribuția și clearance-ul citarabinei și a componentei fosfolipidice predominante a particulei lipidice (DOPC), după administrarea intratecală de DepoCyt la rozătoare. Citarabina și DOPC marcate radioactiv s-au distribuit rapid de-a lungul nevrax-ului. Peste 90% din citarabină a fost eliminată până în ziua a 4-a și încă 2,7% până în ziua a 21-a. Aceste rezultate sugerează faptul că particulele lipidice componente suferă un proces de hidroliză și sunt în mare măsură încorporate în țesuturi după dezintegrarea lor în spațiul intratecal.

5.3 Date preclinice de siguranță

O analiză retrospectivă a datelor toxicologice disponibile pentru constituenții lipidici (DOPC și DPPG) sau pentru fosfolipidele similare celor din DepoCyt demonstrează faptul că aceste lipide sunt bine tolerate la diferite specii animale, chiar și atunci când sunt administrate pentru perioade de timp prelungite, la doze de ordinul g/kg.

Rezultatele studiilor de toxicitate acută și subacută realizate la maimuțe au sugerat faptul că DepoCyt administrat pe cale intratecală a fost tolerat până la doze de 10 mg (comparabile cu doza de 100 mg la om). La animalele la care s-a administrat DepoCyt pe cale intratecală, s-a observat o inflamație meningeală de grad redus până la moderat, la nivel medular și cerebral și/sau activarea astrocitelor. Aceste modificări au fost considerate previzibile, având în vedere efectele toxice cunoscute ale altor agenți administrați pe cale intratecală, de exemplu citarabina neîncapsulată. Modificări similare (în general descrise ca minime sau reduse) au fost observate la unele animale care au primit numai DepoFoam (vezicule de DepoCyt fără citarabină), dar nu la animalele de control cărora s-a administrat soluție de clorură de sodiu. Studiile efectuate la șoareci, la șobolani și la câini au arătat că citarabina liberă este foarte toxică pentru sistemul hematopoietic.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea, mutagenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării de DepoCyt. Substanța activă, citarabina, s-a dovedit a fi mutagenă în testele *in vitro* și clastogenă *in vitro* (aberații cromozomiale și transfer de cromatide surori în leucocitele umane) și *in vivo* (aberații cromozomiale și analiza transferului de cromatide surori în măduva osoasă la rozătoare, testul micronucleilor la șoareci). Citarabina a produs transformarea celulelor embrionare de hamster și a celulelor H43 de șobolan *in vitro*. Citarabina a avut un efect clastogen asupra celulelor meiotice; la șoarecii la care s-a administrat citarabina intraperitoneal (i.p.) s-au observat creșteri dependente de doză ale numărului de anomalii ale capului spermatozoizilor și aberrații cromozomiale. În literatura de specialitate nu există date privind efectele citarabinei asupra fertilității. Deoarece expunerea sistemică la citarabina liberă după tratamentul intratecal cu DepoCyt a fost neglijabilă, se consideră că riscul de afectare a fertilității este probabil redus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Colesterol
Trioleină
Dioleoilfosfatidilcolină (DOPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu s-au realizat evaluări oficiale privind interacțiunilor farmacocinetice ale DepoCyte cu alte medicamente. DepoCyte nu trebuie diluat sau amestecat cu nici un alt medicament, deoarece orice modificare a concentrației sau a pH-ului poate afecta stabilitatea microparticulelor.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, depozitarea în timpul perioadei de utilizare și condițiile de depozitare dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 4 ore la temperaturi cuprinse între 18°C și 22°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc butilic acoperit cu fluororezină și sigilat cu un sigiliu din aluminiu tip "flip-off", conținând citarabină 50 mg în 5 ml suspensie.

DepoCyte este furnizat în cutii individuale, fiecare conținând un flacon monodoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea DepoCyte

Datorită naturii toxice a medicamentului, se impun precauții speciale când se manipulează DepoCyte. Vezi mai jos 'Precauții pentru manipularea și eliminarea DepoCyte'.

Flacoanele trebuie lăsate să se încălzească la temperatura camerei (18°C -22°C) timp de cel puțin 30 de minute și trebuie răsturnate ușor, pentru a realiza resuspensia particulelor, imediat înainte de a extrage suspensia de Depocyte din flacon. Agitarea puternică trebuie evitată. Nu este necesară reconstituirea sau diluarea ulterioară.

Administrarea DepoCyte

DepoCyte trebuie administrat numai pe cale intratecală.

DepoCyte trebuie extras din flacon imediat înaintea administrării. Deoarece medicamentul este furnizat într-un flacon de utilizare unică și nu conține conservanți, trebuie utilizat în cel mult 4 ore de

la extragerea din flacon. Medicamentul neutilizat nu trebuie reutilizat ulterior. DepoCyte nu trebuie amestecat cu nici un alt medicament (vezi pct. 6.2). Suspensia nu trebuie diluată.

În timpul administrării DepoCyte nu trebuie utilizate filtre în linie. DepoCyte este administrat direct în LCR printr-un rezervor intraventricular sau prin injectare directă în sacul lombar. DepoCyte trebuie administrat lent, pe o perioadă de 1-5 minute. După administrarea prin puncție lombară, pacientul trebuie sfătuit să rămână în decubit timp de o oră. Pacienții trebuie ținuti sub observație medicală pentru a se putea interveni în cazul apariției unor reacții toxice imediate.

Toți pacienții trebuie să înceapă un tratament cu corticosteroizi (de exemplu 4 mg de dexametazonă de două ori pe zi, fie pe cale orală, fie pe cale intravenoasă) timp de 5 zile, începând din ziua în care s-a injectat DepoCyte.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare a DepoCyte

Datorită naturii toxice a substanței, se recomandă următoarele măsuri de protecție:

- personalul trebuie să aibă o bună pregătire tehnică cu privire la manipularea antineoplazicelor;
- personalul de ambele sexe care încearcă să conceapă un copil și femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să lucreze cu această substanță;
- personalul care manipulează substanța trebuie să utilizeze haine de protecție: ochelari de protecție, halate, mănuși și măști de unică folosință;
- trebuie stabilită o zonă specială pentru prepararea produsului (de preferință sub un sistem cu flux luminar). Suprafața de lucru trebuie protejată prin hârtie absorbantă de unică folosință, plastificată pe verso;
- toate materialele utilizate în timpul administrării sau curățenței trebuie depozitate în saci pentru eliminarea reziduurilor de risc înalt, în vederea incinerării la temperaturi înalte;
- în cazul contactului accidental cu pielea, zonele expuse trebuie spălate imediat cu apă și săpun;
- în cazul contactului accidental cu mucoasele, zonele expuse trebuie spălate imediat cu cantități mari de apă; trebuie solicitată asistență medicală.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/187/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 Iulie 2001
Data ultimei reînnoiri: 11 Iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DepoCyte 50 mg, suspensie injectabilă
Citarabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține citarabină 50 mg (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: colesterol, trioleină, dioleoilfosfatidilcolină, dipalmitoilfosfatidilglicerol, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.
Un flacon a 5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intratecală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/187/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]>

<Nu este cazul.>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

DepoCyte 50 mg, suspensie injectabilă
Citarabină

Intratecală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

DepoCyte 50 mg suspensie injectabilă Citarabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este DepoCyte și pentru ce se administrează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra DepoCyte
3. Cum se administrează DepoCyte
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DepoCyte
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DepoCyte și pentru ce se administrează

DepoCyte este utilizat în tratamentul meningitei limfomatoase.

Meningita limfomatoasă este o stare patologică în care celulele tumorale au invadat lichidul sau membranele care înconjoară creierul și măduva spinării.

DepoCyte este utilizat la adulți, pentru distrugerea celulelor tumorale specifice limfomului.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra DepoCyte

Depocyte nu trebuie administrat

- dacă sunteți alergic la citarabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6).
- dacă aveți o infecție meningeală.

Atenționări și precauții

În cazul administrării DepoCyte s-au raportat mai multe reacții adverse neurologice. Simptomele au inclus efecte asupra sistemului nervos (de exemplu convulsii, durere, amorțeală sau furnicături, orbire sau tulburări de vedere). Medicul dumneavoastră va controla periodic dacă apar aceste simptome.

Asigurați-vă că respectați instrucțiunile privind administrarea comprimatelor de dexametazonă care v-au fost prescrise, deoarece acestea reduc riscul reacțiilor adverse provocate de DepoCyte.

Dacă reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacții adverse noi, spuneți medicului dumneavoastră.

DepoCyte împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

DepoCyte nu trebuie administrat la femeile gravide pentru că medicamentul poate avea efect dăunător asupra fătului. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului cu DepoCyte, pentru a evita sarcina.

Pacienții de sex masculin cărora li se administrează DepoCyte trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă sigură.

Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului, deoarece DepoCyte se poate elimina în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule în timpul tratamentului.

Nu folosiți instrumente sau utilaje în timpul tratamentului.

3. Cum se administrează DepoCyte

DepoCyte va fi injectat în lichidul cefalorahidian sau în sacul lombar de către un medic calificat, cu experiență în tratamentul cancerului. DepoCyte nu trebuie administrat pe nici o altă cale. Injectarea trebuie efectuată lent, timp de 1 - 5 minute; după aceea, vi se va cere probabil să rămâneți întins, timp de o oră după administrarea medicamentului.

După fiecare doză de DepoCyte, vi se va administra timp de 5 zile și dexametazonă, de obicei sub formă de comprimate dar posibil și pe cale intravenoasă, pentru a reduce eventualele reacții adverse care pot apare.

Înainte de a utiliza DepoCyte, flaconul trebuie încălzit la temperatura camerei (18°C -22°C), timp de cel puțin 30 de minute. Imediat înainte de a extrage suspensia de DepoCyte, flaconul trebuie răsturnat ușor pentru a amesteca particulele în mod uniform. Flaconul nu trebuie agitat puternic.

Se impun precauții adecvate pentru manipularea și administrarea unui medicament citotoxic (o tehnică adecvată de manipulare, utilizarea unei zone special destinate, haine de protecție, proceduri pentru a evita riscul de contaminare). Femeile gravide din cadrul personalului sau personalul medical (bărbați și femei) care încearcă să conceapă un copil nu trebuie să lucreze cu DepoCyte. În cazul contactului accidental cu mucoasele, zona trebuie spălată imediat cu cantități mari de apă; trebuie solicitată asistență medicală.

DepoCyte trebuie extras din flacon imediat înaintea administrării; medicamentul trebuie utilizat în decurs de 4 ore de la extragerea din flacon. Medicamentul neutilizat trebuie eliminat și nu mai poate fi reutilizat ulterior. DepoCyte nu trebuie amestecat cu nici un alt medicament. În timpul administrării DepoCyte nu trebuie utilizate filtre în linie.

DepoCyte trebuie utilizat așa cum este furnizat, fără diluare ulterioară. Doza la adult este de 50 mg (un flacon de DepoCyte).

Pentru tratamentul meningitei limfomatoase, DepoCyte trebuie administrat conform următoarelor scheme de tratament:

Tratament inițial: un flacon de DepoCyte (50 mg) administrat la fiecare 14 zile, pentru 2 doze (săptămânile 1 și 3).

Tratament de consolidare: un flacon de DepoCyte (50 mg) administrat la fiecare 14 zile, pentru 3 doze (săptămânile 5, 7 și 9), urmate de o doză suplimentară în săptămâna 13.

Tratament de întreținere: un flacon de DepoCyte (50 mg) administrat la fiecare 28 zile, pentru 4 doze (săptămânile 17, 21, 25 și 29).

Dacă vi se administrează mai mult DepoCyt decât trebuie

Doza recomandată trebuie să vă fie administrată de către medicul dumneavoastră, după cum este necesar. Nu există antidot pentru DepoCyt. Tratatamentul cazurilor de supradoză trebuie să urmărească menținerea funcțiilor vitale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse pot apărea după fiecare injecție, de obicei în primele cinci zile.

Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile potențiale și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită prin următoarea convenție: foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10); frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100); mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000); rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000); foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Severitatea reacțiilor adverse ale DepoCyt poate fi crescută când acesta este administrat în asociere cu alte medicamente chimioterapice.

Spuneți personalului medical care vă monitorizează în această perioadă, dacă observați apariția următoarelor:

Foarte frecvente (prezente la mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Greață și/sau vărsături
- Slăbiciune
- Confuzie
- Febră
- Dureri de cap
- Amețeli
- Tremurături

Frecvente (prezente la mai puțin de 1 din 10 dar la mai mult de 1 din 100 pacienți):

- Durere de spate
- Convulsii
- Durere de ceafă
- Ceafă înțepenită sau rigidă
- Infecția meningelor
- Oboseală
- Durere, amorțeală sau furnicăături (senzație de înțepături)
- Orbire și alte tulburări vizuale
- Pierderea auzului
- Somnolență persistentă sau extremă
- Paralizie parțială

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți personalului medical care vă îngrijește.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DepoCyte

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și a flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

DepoCyte trebuie utilizat cât mai curând posibil după prima deschidere și în mod normal trebuie utilizat în decurs de 4 ore (păstrat la 18°C – 22°C).

DepoCyte este o suspensie sterilă de culoare albă sau aproape albă. Nu utilizați acest medicament dacă observați o modificare severă de culoare, un aspect modificat sau un recipient defectuos.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. DepoCyte conține citarabină și trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DepoCyte

- Substanța activă este citarabină. Un ml de suspensie conține citarabină 10 mg. Fiecare flacon a 5 ml conține citarabină 50 mg.
- Celelalte componente sunt colesterol, trioleină, dioleoilfosfatidilcolină, dipalmitoilfosfatidilglicerol, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată DepoCyte și conținutul ambalajului

DepoCyte este o suspensie injectabilă de culoare albă sau aproape albă, furnizată într-un flacon din sticlă.

Fiecare flacon conține 5 ml de suspensie pentru o singură injecție.

Fiecare ambalaj conține un singur flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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 - Benju 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: + 39.02.76001616
medicalinformation@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@ibt.lvoffice

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.