

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DepoCyte 50 mg injekčná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg cytarabínu.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg cytarabínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Biela až sivobiela suspenzia

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intratekálna liečba lymfomatóznej meningitídy. U väčšiny pacientov bude táto liečba súčasťou zmierňovania príznakov choroby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

DepoCyte sa má podávať len pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s použitím chemoterapeutických látok na liečbu rakoviny.

Dávkovanie

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje, podávanie lieku DepoCyte deťom a dospievajúcej mládeži sa neodporúča.

Dospelí a starší pacienti

Pri liečbe lymfomatóznej meningitídy sa dávka 50 mg pre dospelých pacientov (jedna injekčná liekovka) podáva intratekálne (lumbálnou punkciou alebo intraventrikulárne cez Ommayov rezervoár). Odporúčame nasledujúci režim úvodnej, konsolidačnej a udržiavacej liečby:

Úvodná liečba: 50 mg podaných každých 14 dní v 2 dávkach (v 1. a 3. týždni).

Konsolidačná liečba: 50 mg podaných každých 14 dní v 3 dávkach (v týždňoch 5., 7. a 9.) nasledovaných dodatočnou dávkou 50 mg v 13. týždni.

Udržiavacia liečba: 50 mg podaných každých 28 dní v 4 dávkach (týždne 17., 21., 25. a 29.).

Spôsob podávania lieku

Prípravok DepoCyte sa má podávať pomalým vstrekaním počas 1 - 5 minút priamo do cerebrospinálnej tekutiny (CST) buď intraventrikulárne rezervoárom alebo injekčne priamo do lumbálneho vaku. Po aplikácii lumbálnou punkciou sa odporúča, aby pacient ležal v kľudovej polohe na chrbáte asi jednu

hodinu. Všetkým pacientom sa má začať podávať dexametazón v dávkach 4 mg dvakrát denne perorálne alebo intravenózne počas 5 dní, počínajúc dňom podania DepoCytu.

DepoCyte sa nesmie podávať žiadnou inou cestou podania.

DepoCyte sa musí podávať tak, ako bol dodaný, nesmie sa riediť (pozri časť 6.2).

Pacienti majú byť sledovaní lekárom kvôli okamžitým toxickým reakciám.

Ak sa vyskytne neurotoxicita, dávka sa musí znížiť na 25 mg. V prípade, že neurotoxicita bude pretrvávať, liečba prípravkom DepoCyte sa musí prerušiť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Pacienti s aktívnou meningeálnou infekciou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom liečeným prípravkom DepoCyte sa musia súbežne podávať kortikosteroidy (napr. dexametason), aby sa zmiernili symptómy arachnoiditídy (pozri časť 4.8), ktorá je veľmi častým nežiaducim účinkom.

Arachnoiditída sa prejavuje hlavne nevoľnosťou, zvracaním, bolesťou hlavy a horúčkou. Ak nie je liečená, môže byť chemická arachnoiditída smrteľná.

Pacienti majú byť informovaní o predpokladaných nežiaducich účinkoch, ako sú bolesti hlavy, nevoľnosť, zvracanie a horúčka, a o skorých možných znakoch a príznakoch neurotoxicity. Dôležitosť súbežného podávania dexametazónu sa musí zdôrazniť na začiatku každého cyklu liečby DepoCytom. Pacienti musia byť inštruovaní, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že sa u nich vyskytnú príznaky neurotoxicity alebo keď dobre netolerujú perorálne podávaný dexametazón.

Cytarabín pri intratekálnej aplikácii býva spojený s nevoľnosťou, vracaním a závažnou toxicitou centrálneho nervového systému, ktorá môže viesť trvalému poškodeniu vrátane straty zraku, myelopatie a iných príznakov neurologickej toxicity.

Podávanie DepoCytu v kombinácii s inými neurotoxickými chemoterapeutickými látkami alebo s kraniálnym/spinálnym ožarovaním môže zvýšiť riziko neurotoxicity.

Intratekálne podávanie lieku môže vyvolať infekčnú meningitídu. Bol tiež hlásený hydrocefalus zrejme urýchlený arachnoiditídou.

Blokáda alebo redukcia toku CSF môže viesť k zvýšeným voľným koncentráciám cytarabínu v CSF so zvýšeným rizikom neurotoxicity. Z tohto dôvodu je potrebné podobne ako u inej intratekálnej cytotoxikkej liečby zvážiť vyšetrenie toku CSF pred jej začiatkom.

Aj keď sa po intratekálnej liečbe neočakáva podstatné systémové vystavenie voľnému cytarabínu, niektoré jeho účinky na funkciu kostnej drene sa nedajú vylúčiť. Systémová toxicita vyvolávaná intravenóznou aplikáciou cytarabínu pozostáva hlavne z potlačania kostnej drene a sprievodnou leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou. Preto odporúčame sledovanie hematopoetického systému.

Anafylaktické reakcie po intravenózne aplikácii voľného cytarabínu boli uvádzané len zriedkavo.

Pretože častice DepoCytu sú veľkosťou a vzhľadom podobné bielym krvinkám, musí sa pri interpretácii výsledkov testov CSF po podaní postupovať opatrne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Žiadne presne vymedzené interakcie medzi DepoCytom podávaným intratekálne a inými liečivami neboli potvrdené.

Súbežné podávanie DepoCytu spolu s inými antineoplastickými látkami podávanými intratekálnou cestou nebola skúmaná.

Intratekálna aplikácia cytarabínu v kombinácii s inými cytotoxickými látkami môže zvýšiť riziko neurotoxicity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Napriek evidentne nízkemu riziku ženy vo fertilnom veku nesmú podstupovať túto liečbu, kým sa u nich nevytlúči gravidita a má sa im odporúčať užívanie spoľahlivej antikoncepcie.

Vzhľadom na to, že cytarabín má mutagénny potenciál, ktorý môže vyvolávať poškodenie chromozómov v ľudských spermiiach, muži podstupujúci liečbu DepoCytom a ich partnerky musia byť informované, že majú používať spoľahlivú antikoncepciu.

Gravidita

Teratologické štúdie DepoCytu na zvieratách neboli uskutočnené a neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie jeho účinkov u gravidných žien.

Cytarabín, liečivo obsiahnuté v lieku DepoCyte, však môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva systémovo počas gravidity, hlavne v prvom trimestri. Riziko poškodenia plodu po intratekálnom podaní lieku DepoCyte je však nízke, pretože systémová expozícia cytarabínu je zanedbateľná. Napriek evidentne nízkemu riziku ženy vo fertilnom veku nesmú podstupovať túto liečbu, kým sa u nich nevytlúči gravidita a má sa im odporúčať užívanie spoľahlivej antikoncepcie.

Laktácia

Nie je známe, či sa cytarabín vylučuje materským mliekom po jeho intratekálnom podaní. Systémové vystavenie voľnému cytarabínu po intratekálnej terapii DepoCytom bolo zanedbateľné. Kvôli jeho možnému vylučovaniu materským mliekom a kvôli možnému vyvolaniu závažných nežiaducich účinkov u dojčiat sa dojčiacim ženám neodporúča používanie DepoCytu.

Fertilita

Štúdie fertility na vyhodnotenie reprodukčnej toxicity lieku DepoCyte neboli stanovené. Keďže systémová expozícia voľnému cytarabínu po intratekálnom podaní lieku DepoCyte je zanedbateľná, riziko narušenia fertility je pravdepodobne nízke (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne informácie, ktoré by sa jednoznačne týkali účinkov DepoCytu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Na základe hlásených nežiaducich účinkov sa však pacienti počas liečby majú vyvarovať vedeniu vozidiel a obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V štúdiách vo fáze I-IV najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce účinky spôsobené liekom DepoCyte boli bolesť hlavy (23 %), arachnoiditída (16 %), pyrexia (14 %), slabosť (13 %), nevoľnosť (13 %), vracanie (12 %), zmätenosť (11 %), hnačka (11 %), trombocytopenia (10 %) a únava (6 %).

Nežiaduce účinky vyskytujúce sa v štúdiách vo fáze I-IV u pacientov s lymfomatóznou meningitídou, ktorí užívajú DepoCyte alebo cytarabín, sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)) v Tabuľke 1 nižšie. Pri každej frekvencii výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa stupňa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky vyskytujúce sa u > 10 % cyklov v každej liečenej skupine počas štúdie vo fáze I-IV u pacientov s lymfomatóznou meningitídou užívajúcich DepoCyte 50 mg (n = 151 cyklov) alebo cytarabín (n = 99 cyklov)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
DepoCyte	<i>Veľmi časté:</i> trombocytopénia
Cytarabín	<i>Veľmi časté:</i> trombocytopénia
Poruchy nervového systému	
DepoCyte	<i>Veľmi časté:</i> arachnoiditída, zmätenosť, bolesť hlavy
Cytarabín	<i>Veľmi časté:</i> arachnoiditída, bolesť hlavy <i>Časté:</i> zmätenosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
DepoCyte	<i>Veľmi časté:</i> hnačka, vracanie, nevoľnosť
Cytarabín	<i>Veľmi časté:</i> hnačka, vracanie, nevoľnosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
DepoCyte	<i>Veľmi časté:</i> slabosť, pyrexia <i>Časté:</i> únava
Cytarabín	<i>Veľmi časté:</i> slabosť, pyrexia, únava

*Dĺžka úvodného a udržiavacieho cyklu bola 2 a 4 týždne, počas nich bola pacientom podávaná buď 1 dávka lieku DepoCyte, alebo 4 dávky cytarabínu. U pacientov, ktorí dostávali cytarabín a neabsolvovali všetky 4 dávky v rámci jedného cyklu, sa počíta celý cyklus.

Poruchy nervového systému

DepoCyte má potenciál vyvolávať závažné toxické účinky.

Intratekálne podávanie cytarabínu môže spôsobiť vznik myelopatie (3 %) a ďalšej neurologickej toxicity, ktorá prejde niekedy až do permanentného neurologického deficitu. Po intratekálnom podaní DepoCyte bola hlásená závažná toxicita centrálného nervového systému, vrátane pretrvávajúcich kŕčov (7 %), extrémnej somnolencie (3 %), hemiplégie (1 %), porúch zraku vrátane oslepnutia (1 %), straty sluchu (3 %) a ochrnutia hlavového nervu (3 %). Je možné tiež pozorovať symptómy a príznaky periférnej neuropatie, ako je bolesť (1 %), znecitlivenie (3 %), parestézia (3 %), hypostézia (2 %), slabosť (13 %) a zníženie ovládania čreva (3 %) a mechúra (inkontinencia) (1 %). V niektorých prípadoch kombinácia neurologických príznakov a symptómov bola zaznamenaná ako syndróm kaudy (3 %).

Nežiaduce účinky, ktoré potenciálne môžu súvisieť s neurotoxicitou, sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)) v Tabuľke 2. Pri každej frekvencii výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa stupňa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce účinky, ktoré potenciálne môžu súvisieť s neurotoxicitou vo fáze II, III a IV u pacientov užívajúcich DepoCyte 50 mg (n = 99 cyklov) alebo cytarabín (n = 84 cyklov)

Psychické poruchy	
DepoCyte	Časté: somnolencia
Cytarabín	Časté: somnolencia
Poruchy nervového systému	
DepoCyte	Časté: syndróm kaudy, kŕče, ochrnutie hlavového nervu, hypostézia, myelopatia, parestézia, hemiplégia, znecitlivenie
Cytarabín	Časté: syndróm kaudy, kŕče, ochrnutie hlavového nervu, hypostézia, myelopatia, parestézia, hemiplégia, znecitlivenie
Poruchy oka	
DepoCyte	Časté: poruchy videnia, slepota
Cytarabín	Časté: poruchy videnia, slepota
Poruchy ucha a labyrintu	
DepoCyte	Časté: hluchota
Cytarabín	Časté: hluchota
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
DepoCyte	Časté: znížené ovládanie čreva
Cytarabín	Časté: znížené ovládanie čreva
Poruchy obličiek a močových ciest	
DepoCyte	Časté: močová inkontinencia
Cytarabín	Časté: močová inkontinencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
DepoCyte	Veľmi časté: slabosť Časté: bolesť
Cytarabín	Veľmi časté: slabosť Časté: bolesť

Všetci pacienti, ktorí dostávajú DepoCyte, majú byť súbežne liečení dexametazónom, aby sa u nich znížili príznaky arachnoiditídy. Toxické účinky môže vyvolať jediná dávka alebo aj zvyšovanie dávok. Pretože sa toxické účinky môžu vyskytnúť kedykoľvek počas terapie (aj keď sa najpravdepodobnejšie vyskytujú počas prvých 5 dní podávania), musia byť pacienti dostávajúci DepoCyte nepretržite sledovaní, či sa u nich nevyvíja neurotoxicita. V prípade, že sa u pacientov neurotoxicita vyskytne, nasledujúce dávky DepoCytu sa musia znížiť, prípadne zastaviť, ak by toxicita pretrvávala i naďalej.

Veľmi častým nežiaducim účinkom spojeným s liekom DepoCyte je arachnoiditída, syndróm prejavujúci sa niekoľkými nežiaducimi účinkami. Frekvencia výskytu týchto nežiaducich účinkov, ktoré môžu potenciálne odzrkadľovať meningeálne podráždenie je bolesť hlavy (24 %), nevoľnosť (18 %), zvracanie (17 %), pyrexia (12 %), stuhnutá šija (3 %), bolesť šije (4 %) alebo chrbta (7 %), meningismus (<1 %), kŕče (6 %), hydrocefalus (2 %) a pleocytóza cerebrospinálnej tekutiny, pričom môže dôjsť až ku zmene stavu vedomia (1 %). Tabuľka 3 nižšie uvádza účinky u pacientov liečených liekom DepoCyte a u pacientov liečených metotrexátom a cytarabínom.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)) v Tabuľke 2. Pri každej frekvencii výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa stupňa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce účinky, ktoré môžu potenciálne odzrkadľovať meningeálne podráždenie u pacientov vo fáze II, III a IV

Poruchy nervového systému	
DepoCyte (n = 929 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> kŕče, získaný hydrocefalus, pleocytóza cerebrospinálnej tekutiny <i>Menej časté:</i> meningismus
Metotrexát (n = 258 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> kŕče, získaný hydrocefalus, meningismus
Cytarabín (n = 99 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> kŕče, meningismus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
DepoCyte (n = 929 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> vracanie, nevoľnosť
Metotrexát (n = 258 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> vracanie, nevoľnosť
Cytarabín (n = 99 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> vracanie, nevoľnosť
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
DepoCyte (n = 929 cyklov)	<i>Časté:</i> bolesť chrbta, šije, stuhnutie šije
Metotrexát (n = 258 cyklov)	<i>Časté:</i> bolesť chrbta, šije <i>Menej časté:</i> stuhnutie šije
Cytarabín (n = 99 cyklov)	<i>Časté:</i> bolesť chrbta, šije, stuhnutie šije
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
DepoCyte (n = 929 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> pyrexia
Metotrexát (n = 258 cyklov)	<i>Časté:</i> pyrexia
Cytarabín (n = 99 cyklov)	<i>Veľmi časté:</i> pyrexia

*Dĺžka cyklu bola 2 týždne, počas nich bola pacientom podávaná buď 1 dávka lieku DepoCyte, alebo 4 dávky cytarabínu alebo metotrexátu. U pacientov, ktorí dostávali cytarabín a metotrexát a neabsolvovali všetky 4 dávky, sa počíta zlomok cyklu.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Prechodné zvýšenie množstva proteínu CSF a bielych krviniek bolo tiež pozorované u pacientov po podaní DepoCytu a taktiež po intratekálnej liečbe methotrexátom a cytarabínom. Tieto účinky boli hlásené hlavne na základe skúseností po uvedených lieku DepoCyte na trh ako spontánne prípady výskytu. Keďže tieto účinky sa vyskytli v populácii neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť ich frekvenciu výskytu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania prípravkom DepoCyte. Predávkovanie DepoCytom môže byť spojené s ťažkou arachnoiditídou vrátane encefalopatie.

Vočasnej nekontrolovanej štúdii bez profylaxie dexametazónom boli podávané jednorazové dávky až po 125 mg. Jeden pacient, ktorý dostal dávku 125 mg zomrel na encefalopatiu 36 hodín po intraventrikulárnom podaní DepoCytu. Tento pacient však súbežne podstupoval ožarovanie mozgu a predtým intraventrikulárne podanie methotrexátu.

Proti intratekálnemu podaniu DepoCytu alebo neopúzdrenému cytarabínu uvoľneného z DepoCytu neexistuje antidotum. Výmena mozgovomiechového moku za izotonický roztok chloridu sodného bola uskutočnená v prípade intratekálneho predávkovania voľného cytarabínu a tento postup sa môže zobrať do úvahy v prípade predávkovania DepoCytom. Liečba v prípade predávkovania má byť zameraná na udržiavanie vitálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimetabolity, analógy pyrimidínu, ATC kód L01BC01

Mechanizmus účinku

DepoCyte je prípravok na báze cytarabínu s postupným uvoľňovaním určený na priame podanie do mozgovomiechovej tekutiny (CSF).

Cytarabín je špecifická antineoplastická látka bunkového cyklu, ktorá ovplyvňuje bunky len počas S-fázy delenia. Intracelulárne sa cytarabín premieňa na aktívny metabolit cytarabín-5'-trifosfát (ara-CTP). Mechanizmus jeho činnosti nie je celkom známy, ale zdá sa, že ara-CTP pôsobí hlavne prostredníctvom inhibície syntézy DNA. Jeho včlenenie do DNA a RNA môže tiež prispievať k cytotoxicite cytarabínu. Cytarabín je cytotoxická látka pre veľké množstvo rozrastajúcich sa cicavčích buniek v kultúre.

Pre špecifické antimetabolity bunkového cyklu je dĺžka doby vystavenia neoplastických buniek cytotoxickým koncentráciám látok dôležitou determinantom účinnosti.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro*, ktoré analyzovali viac ako 60 bunkových línií preukázali, že stredná koncentrácia cytarabínu, vedúca k 50 % obmedzeniu rastu (IC₅₀), bola približne 10 µM (2,4 µg/ml) po dvoch dňoch expozície a 0,1 µM (0,024 µg/ml) po 6 dňoch expozície. Tieto štúdie taktiež preukázali reaktivitu mnohých pevných nádorových bunkových línií na cytarabín, najmä po dlhých obdobiach vystavenia cytarabínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V otvorenej aktívne kontrolovanej multicentrickej klinickej štúdii bolo 35 pacientov s diagnózou lymfomatóznej meningitídy (s nálezmi malígnych buniek v cytológii CSF) randomizovaných pre intratekálnu terapiu buď pomocou DepoCytu (n=18) alebo neopúzdreného cytarabínu (n=17). Počas 1. mesiaca úvodnej fázy liečby sa DepoCyte podával intratekálne v dávke 50 mg každé 2 týždne a neopúzdrený cytarabín v dávke 50 mg dvakrát týždenne. Pacienti, ktorí nezareagovali, boli z protokolárnej liečby vylúčení po 4 týždňoch. Pacienti, ktorí mali reakciu (definovanú ako vymiznutie malígnych buniek z CSF za neprítomnosti prehĺbujúcich sa neurologických príznakov) pokračovali v konsolidačnej a udržiavacej terapii až po dobu 29 týždňov.

Odpovede na liečbu boli zaznamenané u 13/18 (72%, 95% intervaly spoľahlivosti: 47, 90) pacientov, ktorí dostali DepoCyte, oproti 3/17 (18% pacientov, 95% intervaly spoľahlivosti: 4, 43), ktorí boli zaradení do ramena štúdie s neopúzdreným cytarabínom. Potvrdila sa štatisticky významná súvislosť medzi liečbou a odpoveďou na liečbu (p-hodnota Fisherovho exaktného testu = 0,002). Väčšina pacientov liečených DepoCytom pokračovala v liečbe po úvodnej fáze. Týmto pacientom bolo podaných v strednej hodnote 5 cyklov (dávok) na pacienta (v rozsahu od 1 do 10 dávok), pričom stredný čas trvania terapie bol 90 dní (v rozsahu od 1 do 207 dní).

Neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely v sekundárnych koncových bodoch, ako sú dĺžka odpovede na liečbu, dĺžka prežitia bez prehlbovania príznakov, neurologické znaky a príznaky, Karnofského výkonnostný stav, kvalita života a celkové prežitie. Stredná doba prežitia bez prehlbujúcich sa príznakov (definovaná ako čas k prehlbujúcim sa neurologickým príznakom alebo úmrtie) pre všetkých liečených pacientov bola 77 versus 48 dní u pacientov liečených DepoCytom oproti liečených neopúzdreným cytarabínom. Pomer prežívajúcich pacientov za 12 mesiacov bol 24% pre DepoCyt oproti 19% pre neopúzdrený cytarabín.

Pediatrická populácia

V otvorenej neporovnávacej štúdií so stúpajúcou použitou dávkou lieku bola u 18 pediatrických pacientov (od 4 do 19 rokov) trpiacich leukemickou meningitídou alebo neoplastickou meningitídou vyvolanou primárnym mozgovým nádorom stanovená intratekálna dávka 35 mg stanovená ako maximálna tolerovaná dávka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Analýza dostupných farmakokinetických údajov preukázala, že po intratekálnom podaní DepoCytu u pacientov, buď prostredníctvom lumbálneho vaku alebo cez intraventrikulárny rezervoár, vyvrcholili množstvá voľného cytarabínu v čase do 5 hodín v komore, tak ako aj v lumbálnom vaku. Tieto maximá boli nasledované dvojfázovým eliminačným profilom, pozostávajúcím z počiatočného prudkého poklesu a následného pomalého poklesu s polčasom terminálnej fázy 100 až 263 hodín pri rozsahu dávok od 12,5 mg po 75 mg. Naproti tomu, sa u intratekálne podávaných 30 mg voľného cytarabínu preukázala dvojfázová koncentrácia profilu v CSF s polčasom terminálnej fázy približne 3,4 hodín.

Farmakokinetické parametre DepoCytu (75 mg) u pacientov s neoplastickou meningitídou, ktorým sa liek podával buď intraventrikulárne alebo lumbálnou punkciou ukazujú, že vystavenie liečivu vo ventrikulárnych alebo lumbálnych priestoroch je podobné, bez ohľadu na cestu podávania. Okrem toho pri porovnaní s voľným cytarabínom, formulácia zvyšuje biologický polčas 27 až 71 krát v závislosti od cesty aplikácie a lokalizácie vzorky. Koncentrácie opúzdreného cytarabínu a množstvá lipidových častíc, v ktorých bol cytarabín opúzdrený, preukázali podobný typ distribúcie. AUC (oblasti pod krivkou času koncentrácie) voľného a opúzdreného cytarabínu po ventrikulárnej injekcii DepoCytu, sa lineárne zvyšovali s narastajúcimi dávkami, čo naznačuje, že rýchlosti uvoľňovania cytarabínu z DepoCytu a farmakokinetika cytarabínu sú v ľudskom CSF lineárne.

Distribúcia

Rýchlosť prenosu cytarabínu z CSF do plazmy je pomalá a jeho premena na uracil arabinosid (ara-U), neaktívny metabolit v plazme, je rýchla. Potvrďilo sa, že systémová expozícia voči cytarabínu je po intratekálnej aplikácii 50 mg a 75 mg DepoCytu zanedbateľná.

Biotransformácia

Primárnou cestou eliminácie cytarabínu je metabolizmus do neaktívnej zlúčeniny ara-U, (1-β-D-arabinofuranosyluracil alebo uracil arabinosid) nasledovaný vylučovaním ara-U močovými cestami. V protiklade k systémovému podaniu cytarabínu, ktorý sa rýchlo metabolizuje na ara-U, je konverzia na ara-U v CSF po intratekálnom podaní zanedbateľná kvôli podstatne nižšej aktivite cytidínovej deaminázy v CNS tkanivách a v CSF. Rýchlosť CSF klirensu cytarabínu je podobná veľkej prietokovej rýchlosti 0,24 ml/min.

Eliminácia

Distribúcia a klirens cytarabínu a prevládajúceho fosfolipidového komponentu lipidovej častice (DOPC) po intratekálnom podaní DepoCytu bola hodnotená u hlodavcov. Cytarabín a DOPC označené

rádioaktívnym izotopom boli rýchlo distribuované po celej osi CNS. Viac ako 90% cytarabínu sa vylúčilo počas 4 dní a ďalších 2,7% za 21 dní. Tieto výsledky ukazujú, že lipidové komponenty prechádzajú hydrolýzou a väčšinou sa včleňujú do tkanív po svojom rozklade v intratekálnom priestore.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Porovnanie toxikologických údajov, ktoré sú k dispozícii pre základné lipidy (DOPC a DPPG) alebo podobné fosfolipidy a pre lipidy v DepoCyte ukazujú, že tieto lipidy sú dobre tolerované u rôznych druhov zvierat aj po dlhodobom podávaní pri dávkach dosahujúcich hodnoty g/kg.

Výsledky štúdií akútnej a subakútnej toxicity vykonaných u opíc preukazujú, že intratekálne podávaný DepoCyte bol tolerovaný v dávkach až po 10 mg (porovnateľných s ľudskými dávkami 100 mg). U zvierat, ktoré dostali intratekálne DepoCyte, bol pozorovaný slabý až mierny zápal plien miechy a mozgu a/alebo astrocytická aktivácia bola pozorovaná u zvierat, ktoré dostali intratekálny DepoCyte. Tieto zmeny sa pokladajú za konzistentné s toxickými účinkami iných intratekálnych látok, tak ako neopúzdreného cytarabínu. Podobné zmeny (všeobecne opisované ako minimálne až slabé) boli tiež pozorované u niektorých zvierat, ktoré dostávali len samotný DepoFoam (mechanizmus DepoCytu bez cytarabínu), ale nie u kontrolnej skupiny zvierat, ktorá dostala roztok chloridu sodného. Štúdie u myši, krýs a psov preukázali, že voľný cytarabín je veľmi toxický pre hematopoetický systém.

Neboli uskutočnené žiadne štúdie karcinogenity, mutagenity alebo poklesu fertility s DepoCytom. Liečivo cytarabín bolo mutagénny pri skúškach *in vitro* a klastogénny *in vitro* (aberrácie chromozómov a výmena sesterských chromatíd v ľudských leukocytoch) a *in vivo* (aberrácie chromozómov a výmena sesterských chromatíd v kostnej dreni u hlodavcov, analýza myšieho mikronukleusu). Cytarabín spôsobil zmeny buniek plodov morčiat a buniek H43 krýs *in vitro*. Cytarabín bol klastogénny pre meiotické bunky; u myši, ktoré dostali intraperitoneálne (i.p.) cytarabín, sa v závislosti od veľkosti podanej dávky objavili abnormality hláv spermií a aberrácie chromozómov. Vo vedeckej literatúre nie sú žiadne štúdie hodnotiace vplyv cytarabínu na plodnosť. Pretože systémové vystavenie účinkom voľného cytarabínu po intratekálnej terapii pomocou DepoCytu bolo zanedbateľné, bude riziko zníženej fertility pravdepodobne nízke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cholesterol
Trioleín
Dioleoylfosfatidylcholín (DOPC)
Dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG)
Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne formálne hodnotenia farmakokinetických interakcií medzi DepoCytom a inými látkami. DepoCyte sa nemá riediť alebo miešať so žiadnymi inými liekmi, pretože akákoľvek zmena koncentrácie alebo pH môže ovplyvniť stabilitu mikročastíc.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Po prvom otvorení: z mikrobiologického hľadiska výrobok okamžite spotrebujte. Ak výrobok nie je spotrebovaný okamžite po otvorení, za dobu uchovania a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne nesmú prekročiť 4 hodiny pri teplote 18 až 22 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C).
Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka typu I s obsahom 50 mg cytarabínu v 5 ml suspenzie uzatvorená butylgumovou zátkou s fluorezínovým povlakom a zapečatená alumíniovým tesnením, ktoré sa odtrhne.

DepoCyte sa dodáva v jednotlivých papierových skladačkách, z ktorých každá obsahuje jednorazovú sklenenú injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava DepoCytu

Vzhľadom na toxickú povahu DepoCytu sa musia vziať v úvahu špeciálne bezpečnostné opatrenia pri zaobchádzaní s DepoCytom. Pozri nižšie uvedené „Bezpečnostné opatrenia na zaobchádzanie a likvidáciu DepoCytu“.

Injekčné liekovky sa majú zohriať na izbovú teplotu (18°C -22°C) postupne, minimálne počas 30 minút a potom jemne prevrátiť, aby sa častice mohli resuspendovať tesne pred odčerpaním lieku z injekčnej liekovky. Je potrebné sa vyvarovať intenzívnemu pretrepaniu. Nevyžaduje sa žiadna ďalšia úprava alebo riedenie.

Podávanie DepoCytu

DepoCyte sa musí podávať výhradne intratekálnou cestou.

DepoCyte sa má odčerpať z injekčnej liekovky tesne pred podaním. Pretože sa dodáva v injekčnej liekovke na jednorazové použitie a neobsahuje žiadne konzervačné látky, liek sa musí použiť do 4 hodín od otvorenia injekčnej liekovky. Nepoužitý liek sa nesmie dodatočne použiť. DepoCyte sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi (pozri časť 6.2). Suspenzia sa nesmie riediť.

Pri podávaní DepoCytu sa nesmú používať sériové (in-line) filtre. DepoCyte sa podáva priamo do CSF cez intraventrikulárny rezervoár alebo priamou injekciou do lumbálneho vaku. Injekcia DepoCytu sa má podávať pomaly počas 1-5 minút. Po podaní lumbálnou punkciou musí byť pacient poučený, aby si na hodinu ľahol na chrbát. Pacienti musia byť sledovaní lekárom kvôli bezprostredným toxickým reakciám.

Všetkým pacientom sa má podávať napr. dexametazón v dávke 4 mg dvakrát denne buď perorálne alebo intravenózne počas 5 dní, počínajúc dňom podania injekcie DepoCytu.

Bezpečnostné opatrenia na zaobchádzanie a likvidáciu DepoCytu

Vzhľadom na toxickú povahu tejto látky, odporúčame nasledujúce bezpečnostné opatrenia:

- personál má byť vyškolený v oblasti zaobchádzania s protirakovinovými látkami;
- mužský a ženský personál, ktorý plánuje mať deti, a ženský personál, ktorý je gravidný, má byť vylúčený z prác s touto látkou;
- personál musí používať ochranné oblečenie: okuliare, plášte, rukavice na jednorazové použitie a masky;
- na prípravu sa musí vyčleniť samostatná oblasť (najlepšie so systémom laminárneho prúdenia vzduchu). Pracovné povrchy majú byť chránené absorpčným papierom s plastickým podkladom na jednorazové použitie;
- všetky veci používané počas podávania alebo čistenia sa musia uložiť do odpadových vakov pre vysoko rizikové látky, ktoré sú určené na spaľovanie pri vysokých teplotách;

- v prípade náhodného kontaktu lieku s pokožkou sa postihnuté oblasti musia okamžite umyť mydlom a vodou;
- v prípade náhodného kontaktu lieku so sliznicou sa postihnuté oblasti musia okamžite ošetriť výplachom veľkého množstva vody a vyhľadať pomoc lekára.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/187/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júla 2001

Dátum posledného predĺženia: 11. júla 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Príloha I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

DepoCyte 50 mg injekčná suspenzia
Cytarabín

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg cytarabínu (10 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež: cholesterol, trioleín, dioleoylfosfatidylcholín, dipalmitoylfosfatidylglycerol, chlorid sodný, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia.
Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intratekálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/187/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzaj informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

<Neaplikovateľné.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

<PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]>

<Neaplikovateľné.>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

DepoCyte 50 mg injekčná suspenzia
Cytarabín

Intratekálne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml.

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa
DepoCyte 50 mg injekčná suspenzia
Cytarabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete::

1. Čo je DepoCyte a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete DepoCyte
3. Ako používať DepoCyte
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DepoCyte
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DepoCyte a na čo sa používa

DepoCyte sa používa na liečbu lymfomatóznej meningitídy.

Lymfomatózna meningitída je stav, pri ktorom nádorové bunky lymfomatického tkaniva prenikajú do kvapaliny alebo membrán, ktoré obklopujú mozog a miechu.

DepoCyte sa používa u dospelých pacientov na zničenie nádorových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete DepoCyte

Nepoužívajte DepoCyte

- ak ste alergický (precitlivенý) na cytarabín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6.),
- v prípade meningeálnej infekcie.

Upozornenia a opatrenia

Pri užívaní lieku DepoCyte sa vyskytlo viacero neurologických vedľajších účinkov. Symptómy zahŕňajú účinky na nervový systém (napr. kŕče, bolesť, znecitlivenie alebo brnenie, slepota alebo poruchy videnia). Váš lekár u vás bude pravidelne kontrolovať výskyt týchto symptómov.

Uistite sa, že akékoľvek dexametazónové tablety, ktoré vám boli predpísané, užívate podľa pokynov, pretože znižujú riziko výskytu nežiaducich účinkov spôsobených liekom DepoCyte.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete nové vedľajšie účinky, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Iné lieky a DepoCyte

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

DepoCyte sa nesmie podávať tehotným ženám, pretože môže poškodiť nenarodené dieťa. Ženy schopné otehotnenia musia používať spoľahlivé antikoncepcčné metódy, aby sa vyvarovali tehotenstvu počas liečby DepoCytom.

Muži, ktorí sa liečia pomocou DepoCyte, musia používať spoľahlivé antikoncepcčné prostriedky.

Ženy nesmú dojčiť počas liečby DepoCytom, pretože by liek mohol preniknúť do materského mlieka.

Vedenie vozidla a obsluha strojov:

Nevedzte vozidlo počas liečby.

Nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje počas liečby.

3. Ako používať DepoCyte

Kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny, vpichne injekciu DepoCyte do miechového moku alebo lumbálneho vaku. DepoCyte sa nesmie podávať žiadnym iným spôsobom. Injekcie sa podávajú pomaly počas 1-5 minút a po podaní injekcie sa od vás môže vyžadovať, aby ste si na hodinu ľahli do rovnej polohy.

Dostanete tiež dexametazón, zvyčajne v podobe tabliet, ale možno tiež ako intravenóznú injekciu v priebehu 5 dní po tom, čo dostanete každú dávku DepoCyte, aby sa znížili akékoľvek vedľajšie účinky, ku ktorým by mohlo dôjsť.

Pred použitím lieku DepoCyte zahrievajte liekovku na izbovú teplotu (18 °C -22 °C) minimálne počas 30 minút. Tesne predtým, než odoberiete DepoCyte, jemne prevráťte liekovku, aby sa častice rovnomerne premiešali. Liekovkou netraste príliš silno.

Pri manipulácii a pri podávaní cytotoxického lieku je potrebné zaviesť vhodné bezpečnostné opatrenia (správna manipulácia, použitie vhodného vyhradeného priestoru, ochranné oblečenie, postupy na zabránenie riziku kontaminácie). Zamestnankyne, ktoré sú tehotné alebo sa pokúšajú otehotnieť, resp zamestnanci, ktorí sa pokúšajú splodiť dieťa (muži aj ženy) nesmú pracovať s liekom DepoCyte. V prípade náhodného kontaktu so sliznicami okamžite miesto prepláchnuť veľkým množstvom vody a vyhľadajte lekársku pomoc.

DepoCyte odoberte z liekovky bezprostredne pred podaním. Liek spotrebujte do 4 hodín od odobratia z liekovky. Nepoužitý liek sa musí znehodnotiť a nesmie sa opakovane použiť. DepoCyte sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi. Pri podávaní lieku DepoCyte sa nesmú používať hadičkové filtre.

DepoCyte sa musí užívať tak, ako bol dodaný, bez ďalšieho riedenia. Dávka pre dospelých je 50 mg (jedna injekčná liekovka DepoCyte).

Pre liečbu lymfomatóznej meningitídy sa DepoCyte podáva podľa nasledujúcej schémy:

Počiatočná liečba: jedna injekčná liekovka DepoCytu (50 mg) podávaná každých 14 dní v 2 dávkach (1. a 3. týždeň).

Následná liečba: jedna injekčná liekovka DepoCytu (50 mg) podávaná každých 14 dní v 3 dávkach (5., 7. a 9. týždeň) s následnou dávkou podanou v 13. týždeň.

Udržiavacia liečba: jedna injekčná liekovka DepoCytu (50 mg) podávaná každých 28 dní v 4 dávkach (17., 21., 25. a 29. týždeň).

Ak vám bola podaná vyššia dávka DepoCytu, ako by mala

Váš lekár vám dá odporúčanú dávku podľa toho, ako to potrebujete. Neexistuje protilátka na DepoCyte. Liečba pri predávkovaní sa má zamerať na udržiavanie životných funkcií.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sa môžu objavovať po každej injekcii, zvyčajne počas prvých piatich dní.

Váš lekár sa o tom s vami porozpráva a vysvetlí vám možné riziká a výhody vašej liečby.

Frekvencia výskytu možných vedľajších účinkov uvedená nižšie je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10), časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100), menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000), zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000), veľmi zriedkavé (postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Závažnosť nežiaducich účinkov lieku DepoCyte sa môže zvýšiť ak sa liek DepoCyte podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými činidlami.

Informujte, prosím, zdravotnícky personál, ktorý vás v tomto čase bude pozorovať, v prípade, že budete trpieť nasledujúcimi stavmi:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)

- Nevoľnosť alebo zvracanie
- Slabosť
- Zmätenosť
- Horúčka
- Bolesť hlavy
- Závrat
- Chvenie

Časté (postihujú menej ako 1 pacienta z 10 ale viac ako 1 pacienta zo 100)

- Bolesť chrbta
- Kŕče
- Bolesť šije
- Stuhnutie šije
- Infekcia mozgových blán
- Únava
- Bolesť, znecitlivenie alebo brnenie (pocit zmeravenia)
- Slepota a iné poruchy zraku
- Strata sluchu
- Trvalá alebo extrémna ospalosť
- Čiastočná paralýza

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DepoCyte

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávať v mrazničke.

Po prvom otvorení liek DepoCyte čo najskôr spotrebujte. Za normálnych okolností liek spotrebujte do 4 hodín (a uchovávať pri teplote 18-22 °C).

DepoCyte je sterilná biela až sivobiela suspenzia. Liek nepoužívajte, ak spozorujete závažné zmeny sfarbenia, zmenu vzhľadu alebo poškodenie obalu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. DepoCyte obsahuje cytarabín a je potrebné ho zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DepoCyte obsahuje

- Liečivo je cytarabín. Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg cytarabínu. Každá 5 ml liekovka obsahuje 50 mg cytarabínu
- Ďalšie zložky cholesterol, trioleín, dioleoylfosfatidylcholín, dipalmitoylfosfatidylglycerol, chlorid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá DepoCyte a obsah balenia

DepoCyte je biela až sivobiela injekčná suspenzia dodávaná v sklenenej liekovke.

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 ml suspenzie pre jednu injekciu.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma Comm VA.
Tél/Tel: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Lietuva

KBM Pharma OÜ
Tel. +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

България

ТП Мундифарма Медикъл ООД
Тел. +359 2 962 13 56/54
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA.
Tél: +32 (0) 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Ges.m.b.H. Austria
Organizační složka ČR
Tel : +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Magyarország

Medis Hungary Kft
Információs vonal: +36 2 380 1028
info@medis.hu

Danmark

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

Malta

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP, Renju Unit
Tel: +44 (0) 1628 530554

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 (0) 64 31 701-0
mundipharma@mundipharma.de

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0) 33 450 8270
info@mundipharma.nl

Eesti

KBM Pharma OÜ
Tel: +372 733 8080
kbmpharma@kbmpharma.eu

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
post@mundipharma.no

Ελλάδα

Pacira Limited
Wessex House, Marlow Road
Bourne End, Buckinghamshire
SL8 5SP
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ. +44 (0) 1628 530554

Österreich

Mundipharma Gesellschaft.m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 523 25 05
office@mundipharma.at

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Polska

Mundipharma Polska Sp.z o.o.
Tel: +48(0) 22 866 87 12
office@mundipharma.pl

France

Mundipharma
Tel: +33 (0) 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Austria
Tel: +40 751 121 222
office@mundipharma.ro

Ireland

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

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
info@medis.si

Ísland

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

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H. - o.z
Tel: +421 2 63811611
mundipharma@mundipharma.sk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: + 39.02. 318288216
Italy.InfoMedica@mundipharma.it

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 8520 2065
info@mundipharma.fi

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 81 56 56
info@mundipharma.com.cy

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
info@mundipharma.se

Latvija

Institute of Innovative Biomedical Technology
Tel: +371 7 800810
info@ibti.lvoffice

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.