

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacogen 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 50 mg desitabiinia.

Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan injektioneisteisiin käytettävää vettä, yksi ml välikonsentraattia sisältää 5 mg desitabiinia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 0,5 mmol kaliumia (E340) ja 0,29 mmol natriumia (E524).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (infuusiokuiva-aine).

Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Dacogen on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on äskettäin todettu *de novo* tai sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia (AML) Maailman terveysjärjestön (WHO) luokituksen mukaan, ja joille tavanomainen induktiokemoterapia ei sovellu.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Dacogen-hoito tulee aloittaa kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

Hoitojakson aikana Dacogen-valmistetta annetaan 20 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta laskimonsisäisenä infuusiona 1 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä (yhteensä 5 annosta hoitajaksoa kohden).

Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 20 mg/m<sup>2</sup> eikä hoitjakson kokonaisannos saa ylittää 100 mg/m<sup>2</sup>. Jos annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa mahdollisimman pian. Hoitjakso toistetaan 4 viikon välein riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja havaitusta toksisuudesta. Suositeltavaa on, että potilaita hoidetaan vähintään 4 jakson ajan; täydellisen tai osittaisen remission saavuttaminen voi kuitenkin edellyttää enemmän kuin 4 hoitjaksoa. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaalla saavutetaan vaste, siitä on potilaalle hyötyä tai potilaan sairaudentila on stabiili, eli kunnes sairaus selvästi etenee.

Jos potilaan hematologiset arvot (esim. trombosyyttien määrä tai absoluuttinen neutrofiilimäärä) eivät ole palautuneet hoitoa edeltävälle tasolle neljän hoitjakson jälkeen, tai jos tauti etenee (perifeerinen blastimäärä suurenee tai luuytimen blastimäärä pienenee), potilaan voidaan katsoa olevan hoitoon vastaamaton ja muita vaihtoehtoja Dacogen-hoidolle tulee harkita.

Pahoinvointia ja oksentelua estävää esilääkitystä ei rutiininomaisesti suositella, mutta sitä voidaan antaa tarpeen mukaan.

### *Myelosuppression ja siihen liittyvien komplikaatioiden hoito*

Myelosuppressio ja myelosuppressionon liittyvät haittavaikutukset (trombosytopenia, anemia, neutropenia ja kuumeinen neutropenia) ovat yleisiä sekä hoidetuilla että hoitamattomilla AML-potilailla. Myelosuppression komplikaatioita ovat esimerkiksi infektiot ja verenvuodot. Hoitoa voidaan viivästyttää hoitavan lääkärin harkinnan mukaan, jos potilaalla esiintyy myelosuppressionon liittyviä komplikaatioita, kuten:

- Kuumeista neutropeniaa (lämpötila  $\geq 38,5$  °C ja absoluuttinen neutrofiilimäärä  $< 1\ 000$ /mikrolitra)
- Aktiivinen virus-, bakteeri- tai sieni-infektio (joka edellyttää laskimonsisäisiä infektiolääkkeitä tai laajamittaista tukihoidoa)
- Verenvuoto (maha-suolikanavassa, virtsa- ja sukupuolielimissä tai keuhkoissa ja trombosyyttimäärä  $< 25\ 000$ /mikrolitraa, tai mikä tahansa keskushermoston verenvuoto).

Dacogen-hoitoa voidaan jatkaa, kun yllä mainitut tilat ovat parantuneet tai saatu hallintaan asianmukaisen hoidon avulla (infektiolääkehoito, verensiirrot tai kasvutekijät).

Kliinisissä tutkimuksissa noin kolmanneksella Dacogen-hoitoa saaneista potilaista annoksen antamista oli tarpeen siirtää myöhempään ajankohtaan. Annoksen pienentämistä ei suositella.

### *Pediatriset potilaat*

Dacogen-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Ei ole arvioitu, onko maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta tarpeellista muuttaa. Jos maksan toiminta heikkenee, potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Ei ole arvioitu, onko munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta tarpeellista muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Antotapa

Dacogen annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Keskuslaskimokatetria ei tarvita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Myelosuppressio

AML-potilailla esiintyvä myelosuppressio sekä myelosuppressionon liittyvät komplikaatiot, kuten infektiot ja verenvuodot, voivat pahentua Dacogen-hoidon aikana. Potilailla on siksi tavanomaista suurempi vaikea-asteisten (minkä tahansa taudinaiheuttajan, kuten bakteerien, sienten ja virusten, aiheuttamien) infektioiden riski. Tällaiset infektiot voivat johtaa potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilasta on seurattava infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja infektio on hoidettava viipymättä.

Kliinisissä tutkimuksissa suurimmalla osalla potilaista oli lähtötilanteessa luokan 3/4 myelosuppressio. Jos potilaalla on lähtötilanteessa luokan 2 poikkeavuuksia, myelosuppression havaittiin pahenevan

useimmilla potilailla ja useammin kuin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa luokan 1 tai 0 poikkeavuuksia. Dacogen-valmisteen aiheuttama myelosuppressio on palautuvaa. Täydellinen verenkuvasta ja trombosyyttilaskenta täytyy tehdä säännöllisesti ja kliinisen tarpeen mukaan sekä ennen jokaista hoitajaksoa. Jos myelosuppressiota tai sen komplikaatioita esiintyy, Dacogen-hoito voidaan keskeyttää ja/tai tukitoimet aloittaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Hengityselimien, rintakehän ja välikarsinan häiriöt

Desitabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (keuhkoinfiltraatit, organisoituva pneumonia ja keuhkofibroosi mukaan lukien) ilman merkkejä infektiivisestä syystä. Jos potilaille ilmaantuu äkillisesti keuhko-oireita tai keuhko-oireet pahenevat selittämättömästi, potilas on tutkittava huolellisesti interstitiaalisen keuhkosairauden poissulkemiseksi. Jos interstitiaalinen keuhkosairaus varmistuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.8).

#### Maksan vajaatoiminta

Käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole selvitetty. Varovaisuutta on noudatettava ja potilaita on seurattava tarkasti, jos Dacogen-valmistetta käytetään maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Käyttöä vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava ja potilaita on seurattava tarkasti, jos Dacogen-valmistetta käytetään vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2).

#### Sydänsairaudet

Potilaat, joilla oli aiemmin ollut vaikea-asteinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kliinisesti epävakaa sydänsairaus, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, ja sen vuoksi Dacogen-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole määritelty näille potilaille.

#### Apuaineet

Tämä lääke sisältää kaliumia 0,5 mmol per injektio-pullo. Kun laskimoon annettava infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu, tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli se on olennaisesti kaliumiton.

Tämä lääke sisältää natriumia 0,29 mmol per injektio-pullo. Kun laskimoon annettava infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu, tämä lääke sisältää 0,6-6 mmol natriumia per annos riippuen laimentamiseen käytetystä infuusionesteestä. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Desitabiinille ei ole tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat mahdollisia sellaisten muiden lääkeaineiden kanssa, jotka myös aktivoituvat sekventiaalisen fosforylaation vaikutuksesta (solunsisäisen fosfokinaasiaktiivisuuden kautta) ja/tai metaboloituvat desitabiinin inaktivaatioon osallistuvien entsyymien välityksellä (esim. sytidiinideaminaasi). Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos näitä vaikuttavia aineita yhdistetään desitabiiniin.

#### Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutus desitabiiniin

Sytokromi (CYP) 450-välitteisiä metabolisia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä desitabiini ei metaboloitu tämän järjestelmän, vaan oksidatiivisen deaminaation välityksellä.

#### Desitabiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

Ottaen huomioon desitabiinin vähäisen sitoutumisen *in vitro* plasman proteiineihin (< 1 %), on epäodennäköistä että desitabiini syrjäyttäisi samanaikaisesti annettuja lääkevalmisteita plasman proteiinidoksista. Desitabiinin on osoitettu olevan P-gp-välitteisen kuljetuksen heikko estäjä *in vitro*, ja näin ollen sen ei myöskään odoteta vaikuttavan samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden P-gp-välitteiseen kuljetukseen (ks. kohta 5.2).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tuleamista Dacogen-hoidon aikana. Ei tiedetä, kuinka pian Dacogen-hoidon päättymisen jälkeen naisten on turvallista tulla raskaaksi. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja heitä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä Dacogen-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Desitabiinin käyttöä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Dacogen-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimukset ovat osoittaneet, että desitabiini on teratogeeninen rotilla ja hiirillä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eläinkokeiden tuloksiin ja lääkeaineen vaikutusmekanismiin perustuen Dacogen-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, ellei tehokkaasta ehkäisystä ole huolehdittu. Jos Dacogen-valmistetta käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi lääkehoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvista riskeistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö desitabiini tai sen metaboliitit rintamaitoon. Dacogen on vasta-aiheista imetyksen aikana, joten imetys on lopetettava, jos tämä lääke katsotaan tarpeelliseksi (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Desitabiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-kliinisissä eläinkokeissa desitabiini muutti urosten hedelmällisyyttä ja oli mutageeninen. Koska Dacogen-hoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä, miespotilaita on kehoitettava kysymään neuvoa koskien siittiöiden talteenottoa ja hedelmällisessä iässä olevia naispotilaita on kehoitettava kysymään neuvoa koskien munasolujen pakastussäilöntää ennen hoidon aloitusta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dacogen-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että he saattavat saada haittavaikutuksia, kuten anemiaa hoidon aikana. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta autolla ajettaessa tai käytettäessä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ( $\geq 35\%$ ) ovat kuume, anemia ja trombosytopenia.

Yleisimmät luokan 3/4 haittavaikutukset ( $\geq 20\%$ ) olivat pneumonia, trombosytopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia ja anemia.

Kliinisissä tutkimuksissa 30 %:lla Dacogen-hoitoa saaneista ja 25 %:lla verrokkiryhmässä hoitoa saaneista potilaista esiintyi hoidon aikana tai 30 vuorokauden kuluessa viimeisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen kuolemaan johtanut haittavaikutus.

Dacogen-ryhmässä hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi naisilla (43 %) verrattuna miehiin (32 %).

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukkoon 1 on koottu 293:lla Dacogen-hoitoa saaneella AML-potilaalla raportoidut haittavaikutukset. Seuraava taulukko kuvastaa AML:n kliinisistä tutkimuksista sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatua tietoa. Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritetty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Dacogen-valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset**

| Elinjärjestelmä-luokitus                      | Esiintyvyys (kaikki luokat) | Haittavaikutus  | Esiintyvyys                    |                             |
|---|-----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|
|   |                             |   | Kaikki luokat <sup>a</sup> (%) | Luokat 3–4 <sup>a</sup> (%) |
| Infektiot                                     | Hyvin yleinen               | pneumonia <sup>*</sup>  | 24                             | 20                          |
|   |                             | virtsatieinfektio <sup>*</sup>  | 15                             | 7                           |
|   |                             | kaikki muut infektiot (virus-, bakteri-, sieni-infektiot) <sup>*,b,c,d</sup>          | 63                             | 39                          |
|   | Yleinen                     | septinen sokki <sup>*</sup>   | 6                              | 4                           |
|   |                             | sepsis <sup>*</sup>   | 9                              | 8                           |
|   |                             | sinuiitti   | 3                              | 1                           |
| Veri ja imukudos                              | Hyvin yleinen               | kuumeinen neutropenia <sup>*</sup>  | 34                             | 32                          |
|   |                             | neutropenia <sup>*</sup>  | 32                             | 30                          |
|   |                             | trombosytopenia <sup>*,e</sup>  | 41                             | 38                          |
|   |                             | anemia  | 38                             | 31                          |
|   |                             | leukopenia  | 20                             | 18                          |
|   | Melko harvinainen           | pansytopenia <sup>*</sup>   | < 1                            | < 1                         |
| Immuunijärjestelmä                            | Yleinen                     | yliherkkyys mukaan lukien anafylaktinen reaktio <sup>f</sup>                          | 1                              | < 1                         |
| Hermosto                                      | Hyvin yleinen               | päänsärky   | 16                             | 1                           |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | Hyvin yleinen               | nenäverenvuoto  | 14                             | 2                           |
|   | Tuntematon                  | interstitiaalinen keuhkosairaus   | Tuntematon                     | Tuntematon                  |
| Ruoansulatuselimistö                          | Hyvin yleinen               | ripuli  | 31                             | 2                           |
|   |                             | oksentelu   | 18                             | 1                           |
|   |                             | pahoinvointi  | 33                             | < 1                         |
|   | Yleinen<br>Tuntematon       | suutulehdus   | 7                              | 1                           |
|   |                             | enterokoliitti, mukaan lukien neutropeeninen koliitti, umpisuolitulehdus <sup>*</sup> | Tuntematon                     | Tuntematon                  |
| Iho ja ihonalainen kudos                      | Melko harvinainen           | akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)                      | < 1                            | NA                          |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen               | kuume   | 48                             | 9                           |

- 
- <sup>a</sup> CTCAE-luokitus (Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade)
- <sup>b</sup> Pneumoniaa, virtsatieinfektioita, sepsistä, septistä sokkia ja sinuiittia lukuun ottamatta.
- <sup>c</sup> Tutkimuksessa DACO-016 yleisimmin raportoituja muita infektioita olivat huuliherpes, suukandidoosi, nielutulehdus, ylähengitystieinfektio, selluliitti, keuhkoputkitulehdus, nenänielun tulehdus.
- <sup>d</sup> Mukaan lukien infektiivinen enterokoliitti
- <sup>e</sup> Mukaan lukien trombosytopeniaan liittyvät verenvuodot, joista osa kuolemaan johtavia
- <sup>f</sup> Mukaan lukien termit yliherkkyys, lääkeaine yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki, anafylaktoidinen reaktio, anafylaktoidinen sokki.
- \* Mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapahtumat
- NA = Ei oleellinen

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Hematologiset haittavaikutukset*

Yleisimmin raportoidut Dacogen-hoitoon liittyvät hematologiset haittavaikutukset olivat kuumeinen neutropenia, trombosytopenia, neutropenia, anemia ja leukopenia.

Vakavia verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia, joista osa oli kuolemaan johtavia, kuten keskushermoston verenvuotoja (2 %) ja ruoansulatuselimistön verenvuotoja (2 %) on raportoitu desitabiinia saavilla potilailla vaikea-asteisen trombosytopenian yhteydessä.

Hematologisia haittavaikutuksia tulee hoitaa täydellisen veren kuvan rutiinimaisella seurannalla sekä antamalla varhaista tukihoitoa tarpeen mukaan. Tukihoitona voidaan antaa antibioottiprofylaksiaa ja/tai kasvutekijätukea (esim. G-CSF) neutropeniassa sekä verensiirtoja anemiassa tai trombosytopeniassa vakiintuneiden ohjeiden mukaan. Tilanteet, joissa desitabiinin antoa tulee viivästyttää, ks. kohta 4.2.

### *Infektioihin liittyvät haittavaikutukset*

Desitabiinia saavilla potilailla on raportoitu vakavia infektioihin liittyviä haittavaikutuksia, jotka saattavat johtaa potilaan kuolemaan, kuten septistä sokkia, sepsistä ja pneumoniaa sekä muita infektioita (virus-, bakteeri- ja sieni-infektioita).

### *Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset*

Desitabiinihoidon aikana on raportoitu esiintyneen enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, ja umpisuolitulehduksia. Enterokoliitti saattaa johtaa septisiin komplikaatioihin ja potilaan kuolemaan.

### *Hengityselimien, rintakehän ja välikarsinan haittavaikutukset*

Desitabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (keuhkoinfiltraatit, organisoitua pneumoniaa ja keuhkofibroosi mukaan lukien) ilman merkkejä infektiivisestä syystä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta ihmisellä ei ole suoraa kokemusta, eikä spesifistä vastalääkettä ole. On kuitenkin julkaistu varhaisvaiheen kliinisiä tutkimustuloksia, joissa yli 20 kertaa nykyistä hoitoannosta suurempien annosten raportoitiin johtavan myelosuppression lisääntymiseen sekä pitkittyneeseen neutropeniaan ja trombosytopeniaan. Toksisuus ilmenee todennäköisesti haittavaikutusten, etenkin myelosuppression, pahenemisena. Yliannostuksen hoidon tulee olla tukevaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, antimetaboliitit, pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC08

#### Vaikutusmekanismi

Desitabiini (5-atsa-2'-deoksisytydiini) on sytydiinideoksinukleosidianalogi, joka matalilla annoksilla estää selektiivisesti DNA-metyylitransferaasia ja saa aikaan geenien promoottoreiden hypometylaation, joka voi johtaa tuumorisuppressorigeenien uudelleenaktivointiin, solujen erilaistumisen induktioon tai solujen vanhenemiseen ja sitä seuraavaan ohjelmoituneeseen solukuolemaan.

#### Kliininen kokemus

Dacogen-valmisteen käyttöä tutkittiin avoimessa, satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa (DACO-016) koehenkilöillä, joilla oli äskettäin todettu *de novo* tai sekundaarinen AML WHO:n luokituksen mukaan. Dacogen-valmistetta (n = 242) verrattiin potilaan lääkärin avulla valitsemaan hoitovalintaan (TC, n = 243), joka käsitti joko pelkän tukihoidon (n = 28, 11,5 %) tai 20 mg/m<sup>2</sup> sytarabiinia ihon alle kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisenä päivänä 4 viikon välein toistettuna (n = 215, 88,5 %). Dacogen-valmistetta annettiin tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 20 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa 5 peräkkäisenä päivänä toistettuna 4 viikon välein.

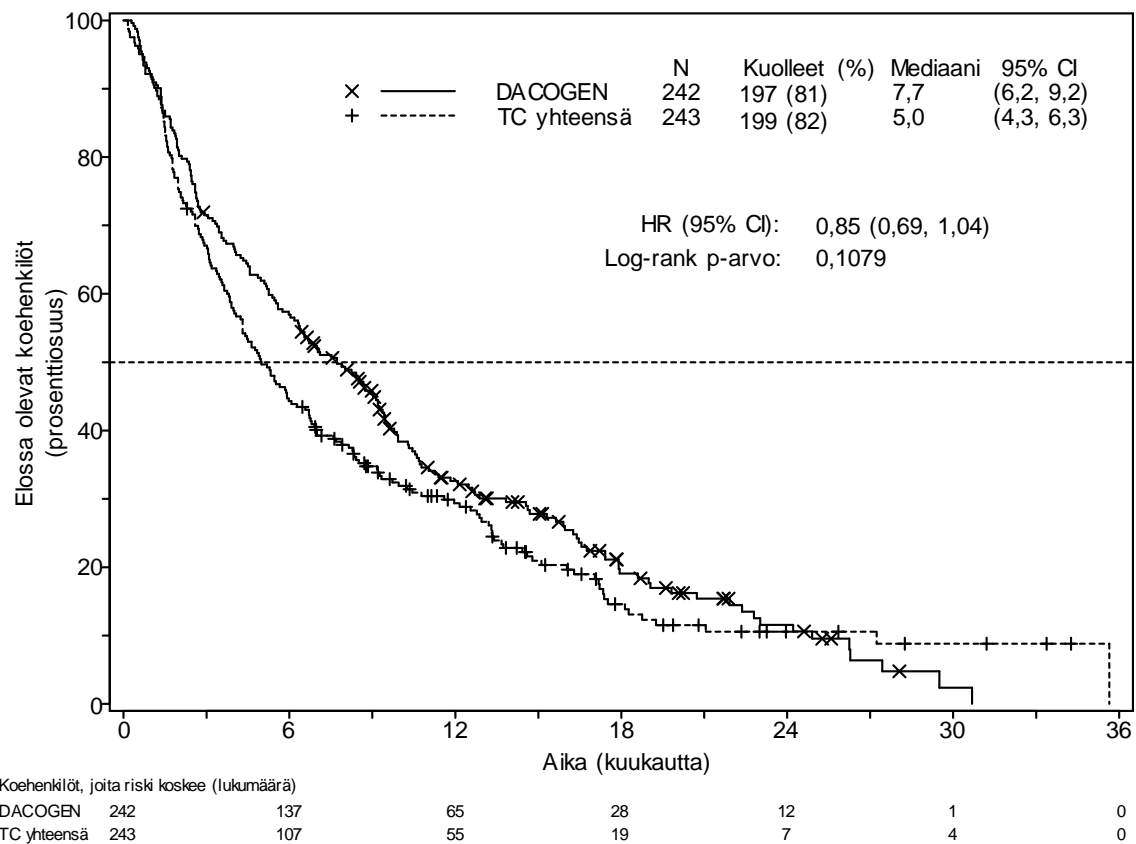
Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joille tavanomaisen induktiokemoterapian katsottiin soveltuvan, mikä käy ilmi seuraavista lähtötilanteen tiedoista. ITT-populaation (intent-to-treat population) mediaani-ikä oli 73 vuotta (vaihteluväli 64–91 vuotta). 36 %:lla koehenkilöistä oli matala sytogeneettinen riski lähtötilanteessa. Loppuosalla sytogeneettinen riski oli keskisuuri. Potilaita, joiden sytogenetiikka oli suotuisa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Koehenkilöistä 25 %:lla ECOG-suorituskykyluokitus oli  $\geq 2$ . Koehenkilöistä 81 %:lla esiintyi merkittäviä komorbiditeettejä (esim. infektio, sydämen toimintahäiriö, keuhkojen toimintahäiriö). Dacogen-hoitoa saaneista potilaista 209 (86,4 %) oli valkoihoisia ja 33 (13,6 %) aasialaisia.

Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Sekundaarinen päätetapahtuma oli täydellinen remissio, joka arvioitiin riippumattoman asiantuntijan toimesta. Elin aika ilman taudin etenemistä sekä tapahtumavapaa elin aika olivat tertiäärisiä päätetapahtumia.

ITT-populaatiossa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 7,7 kuukautta Dacogen-hoitoa saaneilla potilailla ja 5,0 kuukautta TC-haaran potilailla (riskisuhde 0,85; 95 % CI: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Ero ei ollut kliinisesti merkitsevä, mutta Dacogen-haaran koehenkilöillä oli nähtävissä suuntaus elossaolon pitenemiseen ja kuolemanriskin pienenemiseen 15 %:lla (kuvaaja 1). Kun aineistosta oli poistettu taudinkulkua mahdollisesti muuttava jatkohoito (esim. induktiokemoterapia tai hypometyloiva aine) kokonaiselossaolon analyysi osoitti, että riski kuolla oli 20 % pienempi Dacogen-haaran koehenkilöillä [HR = 0,80, (95 % CI: 0,64; 0,99), p-arvo = 0,0437].

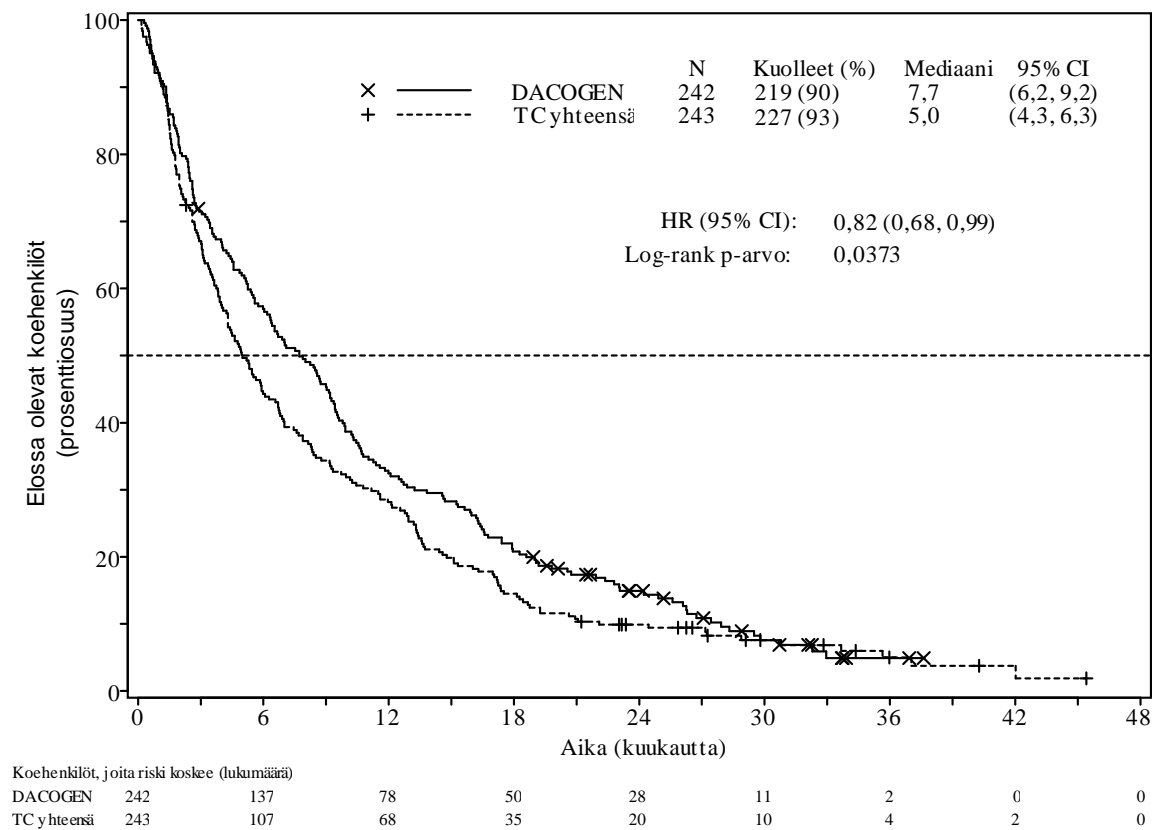


**Kuvaaja 1. Kokonaiselossaolo (ITT-populaatio).**



Kun analyysin otettiin mukaan valmista elossaoloaineistoa yhdeltä lisävuodelta, Dacogen-valmisteen havaittiin pidentävän kokonaiselossaoloaikaa kliinisesti verrattuna TC-haaraan (7,7 kuukautta vs. 5,0 kuukautta, riskisuhde = 0,82, 95 % CI: 0,68, 0,99, nominaalinen p-arvo = 0,0373, kuvaaja 2).

**Kuvaaja 2. Valmiin kokonaiselossaoloa koskevan aineiston analyysi (ITT populaatio).**



ITT-populaation ensimmäisessä analyysissä täydellisen remission (CR + CRp) havaittiin olevan tilastollisesti merkitsevästi yleisempää Dacogen-haaran koehenkilöillä (17,8 % eli 43/242) kuin TC-haarassa (7,8 % eli 19/243). Hoitoero oli 9,9 % (95 % CI: 4,07; 15,83),  $p = 0,0011$ . Potilailla, joilla saavutettiin CR tai CRp, mediaaniaika parhaan vasteen saavuttamiseen oli 4,3 kuukautta ja parhaan vasteen kesto 8,3 kuukautta. Dacogen-haaran koehenkilöillä elinaika ilman taudin etenemistä oli 3,7 kuukautta (95 % CI: 2,7; 4,6), eli merkitsevästi pidempi verrattuna TC-haaran koehenkilöihin, joilla vastaava aika oli 2,1 kuukautta (95 % CI: 1,9; 3,1); riskisuhde 0,75 (95 % CI: 0,62; 0,91),  $p = 0,0031$ . Nämä tulokset sekä muut päätapahtumat on esitetty taulukossa 2.

**Taulukko 2: Muut tehokkuuden päätetapahtumat DACO-016-tutkimuksessa (ITT-populaatio)**

| <b>Hoitotulokset</b> | <b>Dacogen<br/>n = 242</b>             | <b>TC (yhdistetty<br/>ryhmä)<br/>n = 243</b> | <b>p-arvo</b> |
|----------------------|--|--|---------------|
| CR + CRp             | 43 (17,8 %)                            | 19 (7,8 %)                                   | 0,0011        |
|                      | OR = 2,5<br>(1,40; 4,78) <sup>b</sup>  |  |               |
| CR                   | 38 (15,7 %)                            | 18 (7,4 %)                                   | -             |
| EFS <sup>a</sup>     | 3,5<br>(2,5; 4,1) <sup>b</sup>         | 2,1<br>(1,9; 2,8) <sup>b</sup>               | 0,0025        |
|                      | HR = 0,75<br>(0,62; 0,90) <sup>b</sup> |  |               |
| PFS <sup>a</sup>     | 3,7<br>(2,7; 4,6) <sup>b</sup>         | 2,1<br>(1,9; 3,1) <sup>b</sup>               | 0,0031        |
|                      | HR = 0,75<br>(0,62; 0,91) <sup>b</sup> |  |               |

CR = täydellinen remissio; CRp = täydellinen remissio, mutta ei täydellistä trombosyyttien korjautumista, EFS = tapahtumavapaa elinaika, PFS = elinaika ilman taudin etenemistä, OR = riskitulosuhde, HR = riskisuhde  
- = Ei arvioitavissa

<sup>a</sup> Ilmoitettu kuukausien mediaanina

<sup>b</sup> 95 % luottamusvälit

Kokonaiselossaoloaika ja täydellisen remission esiintyvyys oli samansuuruista ennalta määritellyissä sairauteen liittyvissä alaryhmissä [esim. sytogeneettinen riski, ECOG-luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group Score), ikä, AML-tyyppi sekä luuytimen blastimäärä lähtötilanteessa] kuin muussa tutkimuspopulaatiossa.

Dacogen-hoitoa saaneilla tutkimuspotilailla (11 %, 24/223) esiintyi hyperglykemian pahenemista verrattuna TC-haaran tutkimuspotilaisiin (6 %, 13/212).

Dacogen-valmisteen käyttöä aloitushoitona arvioitiin myös avoimessa, yksihaarisessa faasin II tutkimuksessa (DACO-017) 55:llä yli 60-vuotiaalla koehenkilöllä, joilla oli AML WHO:n luokituksen mukaan. Primaarinen päätetapahtuma oli täydellinen remissio (CR), joka arvioitiin riippumattoman asiantuntijan toimesta. Tutkimuksen sekundaarinen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Dacogen annettiin tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 20 mg/m<sup>2</sup> kerran vuorokaudessa 5 peräkkäisenä päivänä 4 viikon välein toistettuna. ITT-analyysissä täydellinen remissio havaittiin 23,6 %:lla eli 13 koehenkilöllä 55:stä (95 % CI: 13,2, 37) Dacogen-hoitoa saaneista koehenkilöistä. Täydellisen remission saavuttamiseen kuluva mediaaniaika oli 4,1 kuukautta ja täydellisen remission mediaanikesto oli 18,2 kuukautta. ITT-populaatiossa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 7,6 kuukautta (95 % CI: 5,7, 11,5).

Dacogen-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu akuuttia promyelosyyttistä leukemiaa tai keskushermoston leukemiaa sairastavilla potilailla.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Dacogen-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän hoidossa akuutissa myelooisessa leukemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Desitabiinin populaatiofarmakokineettiset parametrit yhdistettiin kolmesta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 45 AML:ää tai myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavaa potilasta, joille

noudatettiin viiden päivän hoito-ohjelmaa. Jokaisessa tutkimuksessa desitabiinin farmakokinetiikka arvioitiin ensimmäisen hoitajakson viidentenä päivänä.

### Jakautuminen

Tunnin mittaisen laskimonsisäisen infuusion jälkeen desitabiinin farmakokinetiikka noudatti lineaarista kaksitilamallia, jolle tyypillistä on nopea eliminaatio sentraalisesta tilasta sekä jakautuminen suhteellisen hitaasti perifeerisestä tilasta. Desitabiinin farmakokineettiset parametrit tyypilliselle potilaalle (paino 70 kg/kehon pinta-ala 1,73 m<sup>2</sup>) on esitetty jäljempänä taulukossa 3.

**Taulukko 3: Yhteenvedo populaatiofarmakokineettisestä analyysistä tyypilliselle potilaalle, joka saa Dacogen-valmistetta 20 mg/m<sup>2</sup> päivittäin tunnin mittaisina infusioina 5 päivänä 4 viikon välein**

| Parametri <sup>a</sup>       | Ennustettu arvo | 95 % CI     |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml)     | 107             | 88,5 - 129  |
| AUC <sub>cum</sub> (ng.h/ml) | 580             | 480 - 695   |
| t <sub>1/2</sub> (min)       | 68.2            | 54,2 – 79,6 |
| Vd <sub>ss</sub> (l)         | 116             | 84,1 – 153  |
| CL (l/h)                     | 298             | 249 - 359   |

<sup>a</sup> Kokonaisannos hoitajaksoa kohden oli 100 mg/m<sup>2</sup>

Desitabiinin farmakokinetiikka on lineaarista ja vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 0,5 tunnin sisällä laskimonsisäisestä annostelusta. Simuloidut farmakokineettiset parametrit olivat riippumattomia ajasta (eli ne eivät vaihdelleet eri hoitajaksojen välillä) eikä kertymistä havaittu käytetyllä annostuksella. Desitabiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (< 1 %). Desitabiinin vakaan tilan jakaantumistilavuus (Vd<sub>ss</sub>) syöpäpotilailla on suuri, mikä osoittaa sen jakautuvan perifeerisiin kudoksiin. Iän, kreatiniinipuhdistuman, kokonaisbilirubiinin tai sairauden mahdollisista vaikutuksista ei ollut näyttöä.

### Biotransformaatio

Solun sisällä desitabiini aktivoituu fosfokinaasin välityksellä tapahtuvan sekventiaalisen fosforylaation kautta ja siitä muodostuu vastaava trifosfaatti, joka sitoutuu DNA-polymeraasiin.

*In vitro* -metaboliatiedot sekä ihmisillä suoritettujen massatasapainotutkimusten tulokset osoittavat, että sytokromi P450-järjestelmä ei osallistu desitabiinin metaboliaan. Ensisijainen metaboliareitti on todennäköisesti sytidinideaminaasin välityksellä tapahtuva deaminaatio maksassa, munuaisissa, suolen epiteelissä ja veressä. Ihmisillä suoritettujen massatasapainotutkimusten tulosten perusteella plasmassa muuttumattomana esiintyvän desitabiinin osuus oli noin 2,4 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Päämetaboliittien ei uskota olevan farmakologisesti aktiivisia. Näiden metaboliittien esiintyminen virtsassa sekä elimistön suuri kokonaispuhdistuma ja muuttumattoman desitabiinin vähäinen erittyminen virtsaan (noin 4 % annoksesta) osoittaa, että desitabiini metaboloituu merkittävässä määrin *in vivo*. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että desitabiini estää tai indusoi CYP 450-entsyymejä korkeintaan 20-kertaisesti plasmassa havaittuihin terapeuttisiin enimmäispitoisuuksiin nähden (C<sub>max</sub>). CYP-välitteisiä metabolisia yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa ja on epätodennäköistä, että desitabiinilla olisi yhteisvaikutuksia näiden reittien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa. *In vitro* -kokeista saadut tulokset osoittavat lisäksi, että desitabiini on heikko P-gp:n substraatti.

### Eliminaatio

Syöpää sairastavilla koehenkilöillä keskimääräinen plasmapuhdistuma laskimonsisäisen annon jälkeen oli > 200 l/h ja koehenkilöiden välistä vaihtelua esiintyi kohtalaisesti (variaatiokerroin [CV] oli noin 50 %). Muuttumattoman lääkeaineen erittymisellä vaikuttaisi olevan vain vähäinen merkitys desitabiinin eliminaatiossa.

Syöpäpotilailla suoritettu massatasapainotutkimus, jossa käytettiin radioaktiivista <sup>14</sup>C-desitabiinia, osoitti että 90 % desitabiiniannoksesta erittyy virtsaan (4 % muuttumattomana lääkeaineena).

### Lisätieto erityisryhmistä

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan, sukupuolen, iän tai rodun vaikutuksia desitabiinin farmakokinetiikkaan ei ole virallisesti tutkittu. Erityisryhmiä koskevat tiedot saatiin kolmen yllämainitun tutkimuksen farmakokineettisistä tiedoista sekä yhdestä faasin I tutkimuksesta myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavilla koehenkilöillä (n = 14; 15 mg/m<sup>2</sup> x 3 tuntia 8 tunnin välein x 3 vrk).

### *Iäkkäät potilaat*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei desitabiinin farmakokinetiikka ole riippuvainen iästä (tutkittu ikähaarukka 40–87 vuotta, mediaani 70 vuotta).

### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut kliinisesti merkitseviä eroja miesten ja naisten välillä.

### *Rotu*

Suurin osa tutkituista potilaista oli valkoihoisia. Desitabiinin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti kuitenkin, ettei rodulla ollut selvää vaikutusta desitabiinialtistukseen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Desitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole virallisesti tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ihmisillä suoritetusta massatasapainotutkimuksesta ja edellä mainituista *in vitro* -kokeista saadut tulokset osoittivat, että CYP-entsyymit eivät todennäköisesti osallistu desitabiinin metaboliaan. Populaatiofarmakokineettisestä analyysistä saatujen rajallisten tietojen perusteella farmakokineettiset parametrit eivät merkittävästi riipu kokonaisbilirubiinipitoisuudesta, vaikka kokonaisbilirubiinipitoisuuksien vaihteluväli oli laaja. Siten maksan vajaatoiminnalla ei todennäköisesti ole vaikutusta desitabiinialtistukseen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Desitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole virallisesti tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rajallisesta aineistosta tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella desitabiinin farmakokineettiset parametrit eivät merkittävästi riipu normalisoidusta kreatiinipuhdistumasta, joka on munuaistoiminnan indikaattori. Siten munuaisten vajaatoiminnalla ei todennäköisesti ole vaikutusta desitabiinialtistukseen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Desitabiinille ei ole tehty muodollisia karsinogeenisuustutkimuksia. Kirjallisuustiedot viittaavat karsinogeeniseen potentiaaliin. Saatavilla olevat *in vitro* ja *in vivo* -tutkimusten tulokset tarjoavat riittävää näyttöä siitä, että desitabiinilla on geenitoksista potentiaalia. Kirjallisuustietojen perusteella desitabiinilla on lisäksi haitallinen vaikutus kaikkiin lisääntymissyklin eri osa-alueisiin, kuten hedelmällisyyteen, alkion/sikiön kehitykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen. Rotilla ja kaneilla suoritettujen usean syklin toistuvan annoksen toksisuustutkimusten perusteella ensisijainen toksisuusmekanismi oli myelosuppressio, mukaan lukien luuytimeen kohdistuvat vaikutukset, joka korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi havaittiin gastrointestinaalista toksisuutta sekä uroksilla kivesten surkastumista, mikä ei korjaantunut ennalta suunniteltujen palautusjaksojen aikana. Desitabiinin yleinen toksisuusprofiili oli samankaltainen vastasyntyneillä/nuorilla rotilla kuin vanhemmilla rotilla. Myelosuppressiota aiheuttavilla annoksilla ei ollut vaikutusta neurobehavoraaliseen kehitykseen eikä lisääntymiskykyyn vastasyntyneillä/nuorilla rotilla. Ks. kohdasta 4.2 lisätiedot pediatrien potilaiden hoidosta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kaliumdivetyfosfaatti (E340)  
Natriumhydroksidi (E524)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

#### Liuotettu ja laimennettu liuos

Välikonsentraatti (10 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä) on laimennettava 15 minuutin kuluessa liuottamisesta edelleen kylmään (2 °C – 8 °C) infuusionesteeseen. Valmista laimennettua laskimoon annettavaa infuusioliuosta voidaan säilyttää 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 3 tunnin ajan, jonka jälkeen liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 1 tunnin ajan ennen antoa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää yllä suositellun määrääjän kuluessa. On käyttäjän vastuulla noudattaa suositeltuja säilytysaikoja ja -olosuhteita sekä varmistaa, että laimentaminen on suoritettu aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

20 ml:n kirkas väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja alumiinisinetillä ja joka on varustettu muovisella repäisykorkilla. Injektiopullo sisältää 50 mg desitabiinia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

On vältettävä ihokontaktia liuoksen kanssa ja käytettävä suojakäsineitä. Sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä koskevia vakiomenettelyjä on noudatettava.

#### Käyttökuntoon saattaminen

Kuiva-aine liuotetaan aseptisesti lisäämällä 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuottamisen jälkeen yksi ml sisältää noin 5 mg desitabiinia ja pH on 6,7–7,3. Liuos on laimennettava 15 minuutin kuluessa kuiva-aineen liuottamisesta edelleen kylmään infuusionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä) lopulliseen pitoisuuteen 0,15–1,0 mg/ml.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaja ja säilytykseen liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.3.

Dacogen-valmistetta ei saa antaa saman laskimoyhteyden/letkun kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

#### Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTELUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

#### **8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/792/001

#### **9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.5.2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dacogen 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
desitabiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg desitabiinia.  
1 ml käyttövalmiiksi saatettua välikonsentraattia sisältää 5 mg desitabiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: kaliumdivetyfosfaatti (E340), natriumhydroksidi (E524) ja kloorivetyhappo (pH:n säätöön).  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.  
1 injektiopullo

**5. ANNOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain kertakäyttöön.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Avaamaton injektiopullo: Säilytä alle 25 °C.  
Ks. pakkausselosteesta käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen kesto aika.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYN TILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

**12. MYYN TILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/792/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSEL LA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Dacogen 50 mg infuusiokuiva-aine  
desitabiini  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg

**6. MUUTA**

Sytostaatti

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Dacogen 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos desitabiini**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Dacogen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dacogen-valmistetta
3. Miten Dacogen-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dacogen-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Dacogen on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Dacogen on**

Dacogen on syöpälääke. Se sisältää vaikuttavana aineena desitabiinia.

##### **Mihin Dacogen-valmistetta käytetään**

Dacogen-valmistetta käytetään akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML) kutsutun syöpätyypin hoitoon. Kyseinen syöpätyyppi vaikuttaa verisoluihin. Saat Dacogen-valmistetta, kun sinulla on ensimmäisen kerran todettu AML. Lääkettä käytetään aikuisille.

##### **Kuinka Dacogen toimii**

Dacogen toimii estämällä syöpäsolujen kasvua. Lisäksi se tappaa syöpäsoluja.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on kysymyksiä siitä, kuinka Dacogen toimii tai miksi lääkettä on määrätty sinulle.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dacogen-valmistetta**

##### **Älä käytä Dacogen-valmistetta**

- jos olet allerginen desitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetat.

Jos et ole varma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin käytät Dacogen-valmistetta.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dacogen-valmistetta, jos sinulla on:

- vähentynyt määrä verihutaleita, puna- tai valkosoluja
- infektio
- maksasairaus
- vaikea-asteinen munuaissairaus
- sydänsairaus.



Jos et ole varma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin käytät Dacogen-valmistetta.

### **Kokeet tai tarkastukset**

Sinulle tehdään verikokeita ennen Dacogen-hoidon aloittamista ja jokaisen hoitjakson alussa. Kokeiden tarkoituksena on varmistaa

- että sinulla on riittävästi verisoluja ja
- että maksasi ja munuaisesi toimivat kuten pitää.

### **Lapset ja nuoret**

Dacogen-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Dacogen**

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös reseptivapaita lääkkeitä ja kasvirohdosvalmisteita. Tämä on tarpeen sen vuoksi, että Dacogen saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Dacogen-valmisteen tehoon.

### **Raskaus ja imetys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Älä käytä Dacogen-valmistetta jos olet raskaana, sillä käyttö saattaa vahingoittaa sikiötä. Kerro välittömästi lääkärille, jos tulet raskaaksi Dacogen-hoidon aikana.
- Älä imetä, jos käytät Dacogen-valmistetta. Ei tiedetä, erittyykö lääke äidinmaitoon.

### **Miesten ja naisten hedelmällisyys sekä raskauden ehkäisy**

- Miesten ei tule siittää lasta Dacogen-hoidon aikana.
- Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat ottaa talteen siittiöitä ennen hoitoa.
- Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Ei tiedetä, kuinka pian hoidon päättymisen jälkeen naisten on turvallista tulla raskaaksi.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat pakastaa munasoluja ennen hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea olosi väsyneeksi tai heikoksi saatuaasi Dacogen-valmistetta. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### **Dacogen sisältää kaliumia ja natriumia**

- Tämä lääke sisältää kaliumia 0,5 mmol per injektio-pullo. Kun laskimoon annettava infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu, tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli se on olennaisesti kaliumiton.
- Tämä lääke sisältää natriumia 0,29 mmol per injektio-pullo. Kun laskimoon annettava infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu, tämä lääke sisältää 0,6–6 mmol natriumia per annos riippuen laimentamiseen käytetystä infuusionesteestä. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **3. Miten Dacogen-valmistetta käytetään**

Dacogen-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joka on koulutettu antamaan tämäntyyppisiä lääkkeitä.

### **Kuinka paljon lääkettä annetaan**

- Lääkäri valitsee Dacogen-annoksen. Annos riippuu pituudestasi ja painostasi (kehon pinta-alasta).
- Annos on 20 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta.
- Dacogen-valmistetta annetaan joka päivä 5 päivän ajan, minkä jälkeen seuraa 3 viikon tauko. Tätä ajanjaksoa kutsutaan hoitajaksoksi ja se toistetaan 4 viikon välein. Saat yleensä vähintään 4 hoitajaksoa.
- Lääkäri saattaa lykätä annoksen antamista ja muuttaa hoitajaksojen määrää riippuen siitä, millaisen vasteen saat hoitoon.

### **Miten Dacogen-valmiste annetaan**

Liuos annetaan laskimoon (infuusiona). Anto kestää tunnin.

### **Jos saat enemmän Dacogen-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle. Jos saat liikaa tätä lääkettä (yliannoksen), vaikka se onkin epätodennäköistä, lääkäri tarkkailee sinua haittavaikutusten havaitsemiseksi ja antaa niihin tarvittavan hoidon.

### **Jos unohdat Dacogen-hoitokäynnin**

Jos unohdat hoitokäynnin, sovi uusi ajankohta mahdollisimman pian. Lääkkeen antoaikataulun noudattaminen on tärkeää, jotta hoito tehoaa mahdollisimman hyvin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

### **Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista**

- kuume: tämä saattaa olla merkki infektiosta, joka johtuu veren valkosolujen vähäisestä määrästä (hyvin yleinen).
- rintakipu tai hengenahdistus (johon voi liittyä kuumetta tai yskää): nämä saattavat olla merkkejä pneumoniasta eli keuhkokuumeesta (hyvin yleinen) tai tulehtuneista keuhkoista (interstitiaalinen keuhkosairaus [esiintyvyys tuntematon]).
- verenvuoto: mukaan lukien verta ulosteessa. Tämä voi olla merkki maha- tai suolistoverenvuodosta (yleinen).
- liikkumiseen, puhumiseen, ymmärtämiseen tai näkemiseen liittyvät ongelmat, äkillinen vaikea päänsärky, kohtaukset, tunnottomuus tai heikkous missä tahansa kehon osassa. Nämä voivat olla päänsisäisen verenvuodon oireita (yleinen).
- hengitysvaikeudet, huulten turvotus, kutina tai ihottuma: nämä saattavat johtua allergisesta (yliherkkyys-)reaktiosta (yleinen).

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin yllä mainituista vaikeista haittavaikutuksista.

### **Muita Dacogen-valmisteen aiheuttamia haittavaikutuksia**

**Hyvin yleiset** (esiintyy useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektio
- muu bakteerien, virusten tai sienten aiheuttama infektio jossakin elimistön osassa
- lisääntynyt verenvuoto- tai mustelmataipumus – nämä voivat olla merkkejä verihiutaleiden määrän vähenemisestä (trombosytopenia)
- väsymys tai kalpeus – nämä voivat olla merkkejä veren punasolujen määrän vähenemisestä (anemia)
- päänsärky

- nenäverenvuoto
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- kuume.

**Yleiset** (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- veren bakteeri-infektio – tämä voi olla merkki veren valkosolujen määrän vähenemisestä
- arka tai vuotava nenä, nenän sivuonteloiden arkuus
- suun tai kielen haavaumat.

**Melko harvinaiset** (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:stä)

- veren punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän väheneminen (pansytopenia)
- punaiset, kohollaan olevat, kivuliaat läiskät iholla, kuume, veren valkosolujen määrän lisääntyminen – nämä voivat olla merkkejä akuutista kuumeisesta neutrofiilisestä dermatoosista tai Sweetin oireyhtymästä.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- suolitulehdus (enterokoliitti, koliitti ja umpisuolitulehdus), jonka oireina esiintyy vatsakipua, vatsan turvotusta tai ripulia. Enterokoliitti saattaa johtaa verenmyrkytyskomplikaatioihin (sepsikseen) ja saattaa johtaa potilaan kuolemaan.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Dacogen-valmisteen säilyttäminen**

- Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta vastaa Dacogen-valmisteen säilytyksestä.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C.
- Välikonsentraatti on laimennettava edelleen kylmään infuusionesteeseen 15 minuutin sisällä liuottamisesta. Valmista laimennettua infuusioliuosta voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 3 tunnin ajan, jonka jälkeen liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) enintään 1 tunnin ajan ennen antoa.
- Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta vastaa käyttämättä jääneen Dacogen-valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Dacogen sisältää**

- Vaikuttava aine on desitabiini. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 50 mg desitabiinia. Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan injektioneisteisiin käytettävää vettä, yksi ml välikonsentraattia sisältää 5 mg desitabiinia.
- Muut aineet ovat kaliumdivetyfosfaatti (E340), natriumhydroksidi (E524) ja kloorivetyhappo (pH-arvon säätämiseen). Ks. kohta 2.

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Dacogen on valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten. Se toimitetaan lasisessa 20 ml:n injektiopullossa, joka sisältää 50 mg desitabiinia. Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

## **Myyntiluvan haltija**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **Valmistaja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.  
Tel: +36 1 884 2858

### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282

### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Tel: +49 2137 955-955

### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Tel: + 31 76 711 1111

### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00

### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

### **Österreich**

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

### **España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00

### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 237 60 00

### **France**

JANSSEN-CILAG  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

### **Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.  
Tel: +351 21 43 68 835

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 20 7531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

**1. KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN**

On vältettävä ihokontaktia liuoksen kanssa ja käytettävä suojakäsineitä. Sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä koskevia vakiomenettelyjä on noudatettava.

Kuiva-aine liuotetaan aseptisesti lisäämällä 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuottamisen jälkeen yksi ml sisältää noin 5 mg desitabiinia ja pH on 6,7–7,3. Liuos on laimennettava 15 minuutin kuluessa kuiva-aineen liuottamisesta edelleen kylmään (2 °C – 8 °C) infuusionesteeseen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä) lopulliseen pitoisuuteen 0,15–1,0 mg/ml.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika ja säilytykseen liittyvät varotoimet, ks. pakkauselosteen kohta 5.

**2. ANTOTAPA**

Anna käyttökuntoon saatettu liuos laskimoon 1 tunnin aikana.

**3. HÄVITTÄMINEN**

Injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.