

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dacogen 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg af decitabini.

Eftir blöndun með 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver ml af innrennslisþykkni 5 mg af decitabini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 0,29 mmól af natríum (E524).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (innrennslisstofn).

Hvít eða nánast hvít frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dacogen er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði (AML), í fyrsta sinn (*de novo*) eða afleitt (secondary) samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), þar sem stöðluð upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum á ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Dacogen meðferð verður að hefja undir eftirliti lækna sem hafa reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Dacogen er gefið í meðferðarlotu, skammturinn 20 mg/m² líkamsyfirborðs er gefinn með innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, einu sinni á sólarhring í 5 sólarhringa samfleytt (þ.e. alls 5 skammtar í hverri meðferðarlotu). Heildarskammtur á sólarhring má ekki fara yfir 20 mg/m² og heildarskammtur í meðferðarlotu má ekki fara yfir 100 mg/m². Ef skammtur gleymist skal hefja meðferðina að nýju svo fljótt sem auðið er. Endurtaka skal lotuna á 4 vikna fresti með tilliti til klínískrar svörunar sjúklingsins og framkominna eiturverkana. Mælt er með því að sjúklingar fái að lágmarki 4 meðferðarlotur, en engu að síður getur tekið lengri tíma en 4 lotur að ná fram sjúkdómshléi að fullu eða að hluta. Halda má meðferð áfram svo lengi sem sjúklingurinn sýnir svörun, hefur ávinning af meðferðinni eða sjúkdómsástand er stöðugt, þ.e. engin greinileg versnun á sér stað.

Ef blóðgildi sjúklings (t.d. blóðflagnafjöldi eða heildarfjöldi daufkyrninga) hafa ekki náð þeim gildum sem voru til staðar fyrir meðferð, eftir 4 meðferðarlotur, eða ef sjúkdómur versnar (fjöldi kímfruma í blóði eykst eða fjöldi kímfruma í merg eykst), má líta svo á að sjúklingurinn svari ekki meðferðinni og íhuga ætti aðra meðferðarmöguleika en Dacogen.

Ekki er mælt með venjubundinni lyfjaforgjöf til að fyrirbyggja ógleði og uppköst, en gefa má slíka meðferð ef þörf er á.

Meðferð mergbælingar og tengdra fylgikvilla

Mergbæling og aukaverkanir tengdar mergbælingu (blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita) eru algengar hjá sjúklingum með AML, bæði þeim sem eru á meðferð og þeim sem eru ekki á meðferð. Fylgikvillar mergbælingar eru m.a. sýkingar og blæðingar. Meðferðarlæknir getur tekið ákvörðun um að seinka meðferð ef sjúklingurinn fær eftirfarandi fylgikvilla sem tengjast mergbælingu:

- Daufkyrningafæð með hita (hiti $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ og heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/\mu\text{l}$)
- Virk veiru-, bakteríu- eða sveppasýking (þ.e. sem þarfnast meðferðar með sýklalyfjum til gjafar í bláæð eða umfangsmikillar stuðningsmeðferðar)
- Blæðing (í meltingarvegi, í þvág eða kynfærum, í lungum með blóðflagnafjölda $< 25.000/\mu\text{l}$ eða hvers kyns blæðing í miðtaugakerfi).

Meðferð með Dacogen má halda áfram þegar þessi einkenni hafa lagast eða ástandið er orðið stöðugt með viðeigandi meðferð (sýklalyfjameðferð, blóðgjöf eða gjöf vaxtarþátta).

Í klínískum rannsóknum þurfti að fresta skammti hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinganna sem fengu Dacogen. Ekki er mælt með því að minnka skammt.

Börn

Dacogen er ekki ætlað börnum < 18 ára með AML vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verun. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þörf fyrir aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið metin. Ef versnun verður á lifrarstarfsemi skal hafa náði eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þörf fyrir aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metin (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Dacogen er gefið með innrennsli í bláæð. Ekki er þörf á inniliggjandi holæðarlegg.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir decitabini eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Mergbæling og fylgikvillar mergbælingar, þ.m.t. sýkingar og blæðingar sem koma fyrir hjá sjúklingum með AML geta aukist við Dacogen meðferð. Þess vegna eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá alvarlegar sýkingar (sökum sjúkdómsvaldandi örvera eins og baktería, sveppa og veira) sem geta verið lifshættulegar (sjá kafla 4.8). Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna vegna sýkingar og meðhöndla án tafar.

Í klínískum rannsóknum var meirihluti sjúklinganna með mergbælingu á stigi 3/4 við grunnlínu. Hjá flestum sjúklingum með frávik á stigi 2 við grunnlínu sást aukning mergbælingar og oftast en hjá sjúklingum með frávik á stigi 1 eða 0 við grunnlínu. Mergbæling af völdum Dacogen er afturkræf. Heildartalningu blóðkorna og blóðflagna skal gera reglulega, eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni

til og fyrir hverja meðferðarloftu. Þegar um mergbælingu eða fylgikvilla hennar er að ræða, má gera hlé á Dacogen meðferð og/eða hefja stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Kvillar í öndunarferum, brjóstholi og miðmæti

Greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (þ.m.t. lungnaíferðir, trefjavefslungnabólga og bandvefsmýndun í lungum) án einkenna um sýkingarvald hjá sjúklingum sem fá decitabin. Leggja skal vandlegt mat á sjúklinga með bráða byrjun eða óútskýrða versnun á einkennum frá lungum til að útiloka millivefslungnasjúkdóm. Ef millivefslungnasjúkdómur er greindur skal grípa til viðeigandi meðferðar (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er ekki vel þekkt. Gæta skal varúðar þegar Dacogen er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða sjúklingum sem fá teikn eða einkenni skertrar lifrarstarfsemi. Framkvæma skal próf á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og fyrir hverja meðferðarloftu og eins og klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Gæta skal varúðar þegar Dacogen er gefið sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] < 30 ml/mín.). Framkvæma skal próf á nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin og fyrir hverja meðferðarloftu og eins og klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2).

Hjartasjúkdómar

Sjúklingar með sögu um verulega hjartabilun eða klínískt óstöðugan hjartasjúkdóm voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum og því hefur verkun og öryggi Dacogen hjá þessum sjúklingum ekki verið staðfest. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartavöðvakvilla með hjartavanstarfsemi, sem í sumum tilvikum var afturkræft eftir að meðferð var hætt, skammtur minnkaður eða eftir viðeigandi meðferð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með sögu um hjartasjúkdóm, með tilliti til teikna og einkenna hjartabilunar.

Hvítkornafjölgunarheilkenni

Greint hefur verið frá hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome) (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) hjá sjúklingum sem fá decitabin. Hvítkornafjölgunarheilkenni getur verið banvænt (sjá kafla 4.8). Íhuga skal meðferð með háskammta barksterum í bláæð og eftirlit með blóðflæði við fyrstu einkennum og teikn sem benda til hvítkornafjölgunarheilkennis. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með Dacogen þar til einkenni lagast og gæta varúðar ef meðferð er hafin að nýju.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,5 mmól af kalíum í hverju hettuglasi. Eftir blöndun og þynningu lausnarinnar til innrennslis í bláæð inniheldur lyfið minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Lyfið inniheldur 0,29 mmól (6,67 mg) af natríum í hverju hettuglasi. Eftir blöndun og þynningu lausnarinnar til innrennslis í bláæð inniheldur lyfið á bilinu 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmól) af natríum í hverjum skammti (fer eftir því hvaða innrennslisvökvi er notaður til þynningar) sem jafngildir 0,7-7% af ráðlögðum dagskammti af natríum fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismála-stofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar klínískar rannsóknir á milliverkunum við decitabin. Möguleiki er á lyfjamilliverkunum við önnur lyf sem einnig eru virkjuð af raðbundinni fosfórtengingu (fyrir tilstilli virkni fosfókínasa innan frumu) og/eða umbrotna fyrir tilstilli ensíma sem talin eru eiga þátt í að gera decitabin óvirkt (t.d. cytidin deaminasi). Því skal gæta varúðar ef þessi virku efni eru gefin samhliða decitabini.

Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á decitabin

Ekki er búist við cýtókróm (CYP) 450-miðluðum milliverkunum á umbrot lyfja þar sem decitabin umbrotnar ekki fyrir tilstilli þessa kerfis heldur með oxunar-afamíneríngu.

Áhrif decitabins á lyf sem gefin eru samhliða

Með tilliti til lítillar bindingar við plasmaprótein *in vitro* (< 1%), er ólíklegt að decitabin keppi við önnur lyf sem gefin eru samhliða um próteinbindingu. Sýnt hefur verið fram á að decitabin er vægur hemill á P-gp miðlaðan flutning *in vitro* og er því ekki heldur búist við að það hafi áhrif á P-gp miðlaðan flutning lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna mögulegra eiturverkana decitabins á erfðaeefni (sjá kafla 5.3) verða konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Dacogen stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlmenn verða að nota örugga getnaðarvörn og þeim skal ráðlagt að geta ekki börn meðan þeir eru á meðferð með Dacogen og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

Notkun decitabins samhliða hormónagetnaðarvörnum hefur ekki verið rannsökuð.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Dacogen á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt að decitabin veldur vansköpunum á fóstur hjá rottum og músum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Með tilliti til niðurstaðna dýrarannsókna og verkunarháttar lyfsins á hvorki að nota Dacogen á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn. Áður en meðferð hefst á að gera þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri. Ef Dacogen er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur verður að upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort decitabin eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki má nota Dacogen meðan á brjóstagjöf stendur og því verður að hætta brjóstagjöf ef meðferð með lyfinu er nauðsynleg (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif decitabins á frjósemi hjá mönnum. Í forklinískum dýrarannsóknum hefur decitabin áhrif á frjósemi hjá karlkyns dýrum og veldur stökkbreytingum. Þar sem ófrjósemi er hugsanleg afleiðing Dacogen meðferðar, ættu karlmenn að fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis og konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf varðandi frystingu eggja, áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dacogen hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu orðið fyrir óæskilegum áhrifum svo sem blóðleysi meðan á meðferð stendur. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá ($\geq 35\%$) eru hiti, blóðleysi og blóðflagnafæð.

Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3/4 ($\geq 20\%$) voru lungnabólga, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita og blóðleysi.

Í klínískum rannsóknum fengu 30% sjúklinganna, sem meðhöndlaðir voru með Dacogen, og 25% sjúklinganna í samanburðarhópnum aukaverkanir sem leiddu til dauða, meðan á meðferðinni stóð eða innan 30 daga eftir síðasta skammt rannsóknarlyfsins.

Í Dacogen meðferðarhópnum var tíðni stöðvunar meðferðar vegna aukaverkana hærri hjá konum en körlum (43% samanborið við 32%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá 293 sjúklingum með AML sem voru á meðferð með Dacogen eru teknar saman í töflu 1. Eftirfarandi tafla endurspeglar niðurstöður klínískra rannsókna hjá sjúklingum með AML og reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í tengslum við Dacogen

Flokkun eftir líffærum	Tíðni (öll stig)	Aukaverkun	Tíðni	
			Öll stig ^a (%)	Stig 3-4 ^a (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	lungnabólga*	24	20
		þvagfærasýking*	15	7
		Allar aðrar sýkingar (veiru, bakteríu, sveppa)*, b, c, d	63	39
	Algengar	sýklasóttarlost*	6	4
		sýklasótt*	9	8
		skútabólga	3	1
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Tíðni ekki þekkt	hvítkornafjölgunarheilkenni (differentiation syndrome)	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mjög algengar	daufkyrningafæð með hita*	34	32
		daufkyrningafæð*	32	30
		blóðflagnafæð*, c	41	38
		blóðleysi	38	31
		hvítkornafæð	20	18
	Sjaldgæfar	blóðkornafæð*	< 1	< 1
Ónæmiskerfi	Algengar	ofnæmi, þ. á m. bráðafnæmisviðbrögð ^f	1	< 1
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	blóðsykurshækkun	13	3
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur	16	1
Hjarta	Sjaldgæfar	hjartavöðvakvilli	< 1	< 1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	blóðnasir	14	2
	Tíðni ekki þekkt	millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Mjög algengar	niðurgangur	31	2
		uppköst	18	1
		ógleði	33	< 1
	Algengar	bólga í munnslímhúð	7	1
	Tíðni ekki þekkt	garnar- og ristilbólga, þar á meðal ristilbólga með daufkyrningafæð, botnristilsbólga*	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt

Lifur og gall	Mjög algengar	óeðlileg lifrarstarfsemi	11	3
	Algengar	hækkun bilirúbíns í blóði ^g	5	< 1
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	bráð daufkyrningahúðsótt (Sweet's heilkenni)	< 1	Á ekki við
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	hiti	48	9

^a Stigun samkvæmt: „Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade“.

^b Að undanskilinni lungnabólgu, þvagfærasýkingu, sýklasótt, losti vegna sýklasóttar og skútabólgu.

^c Samkvæmt DACO-016 rannsókn voru algengustu „aðrar sýkingar“ sem greint var frá: herpessýking í munni, sveppasýking í munni, kokbólga, sýking í efri hluta öndunarvegna, húðbeðsbólga, berkjubólga, nefkoksbólga.

^d Þ. á m. smitandi garnar- og ristilbólga.

^e Þ. á m. blæðingar í tengslum við blóðflagnafæð, þ.m.t. banvæn tilvik.

^f Þ. á m. valorðin (e. preferred terms) fyrir ofnæmi, lyfjaofnæmi, bráðafnæmi, bráðafnæmislost, bráðafnæmislík viðbrögð og bráðafnæmislíkt lost.

^g Í klínískum rannsóknum á AML og mergmisþroskaheilkenni (MDS) var tíðni tilkynninga um hækkun bilirúbíns í blóði 11% fyrir öll stig og 2% fyrir stig 3-4.

* Þ. á m. banvæn tilvik.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Aukaverkanir á blóð

Algengustu aukaverkanirnar á blóð sem skráðar hafa verið í tengslum við meðferð með Dacogen eru daufkyrningafæð með hita, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi og hvítkornafæð.

Alvarlegar aukaverkanir tengdar blæðingum, sem í sumum tilvikum ollu dauðsföllum, svo sem blæðing í miðtaugakerfi (2%) og blæðing í meltingarvegi (2%), í tengslum við verulega blóðflagnafæð, voru skráðar hjá sjúklingum á meðferð með decitabini.

Aukaverkanir á blóð skal meðhöndla með reglulegu eftirliti með heildartalningu blóðkorna og með því að hefja strax stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Stuðningsmeðferð felur m.a. í sér fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja og/eða vaxtarþátta (t.d. G-CSF) við daufkyrningafæð og blóðgjöf við blóðleysi eða blóðflagnafæð, í samræmi við sjúkráðsleiðbeiningar. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um aðstæður þar sem seinka ætti gjöf decitabins.

Aukaverkanir vegna sýkinga af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum tengdum sýkingum, hugsanlega lífshættulegum, svo sem sýklasóttarlosti, sýklasótt, lungnabólgu og öðrum sýkingum (veiru, bakteríu og sveppa) hjá sjúklingum á meðferð með decitabini.

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá garnar- og ristilbólgu þar á meðal ristilbólgu með daufkyrningafæð, botnrístilbólgu meðan á meðferð með decitabini stendur. Garnar- og ristilbólga getur valdið sýklasótt sem getur verið lífshættuleg.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Greint hefur verið frá tilvikum millilífslungnasjúkdóms (þ.m.t. lungnaíferðir, trefjunarlungnabólga og bandvefsmyndun í lungum) án einkenna um sýkingarvald hjá sjúklingum sem fá decitabin.

Hvítkornafjölgunarheilkenni

Greint hefur verið frá hvítkornafjölgunarheilkenni (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) hjá sjúklingum sem fá decitabin. Hvítkornafjölgunarheilkenni getur verið banvænt og einkenni og klínískar niðurstöður eru m.a. andnað, lungnaíferð, hiti, útbrot, lungnabjúgur, útlægur bjúgur, hröð þyngdaraukning, fleiðruvökvi, gollurshússvökvi, lágþrýstingur og nýrnastarfstruflun. Hvítkornafjölgunarheilkenni getur komið fram með eða án samhliða hvítkornafjölgunar. Háræðalekaheilkenni og storkukvilli geta einnig komið fram (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggismat hjá börnum er byggt á takmörkuðum öryggisupplýsingum úr 1./2. stigs rannsókn til að meta lyfjahvörf, öryggi og verkun Dacogen hjá börnum (á aldrinum 1 til 14 ára) með endurkomið eða erfitt AML (n = 17) (sjá kafla 5.1). Engin ný ræsimerki er varða öryggi komu fram í þessari rannsókn á börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Engin bein reynsla er af ofskömmtnun hjá mönnum og ekkert sértækt mótefni er til. Hins vegar hafa fyrstu niðurstöður klínískra rannsókna sem hafa verið birtar, sýnt aukna mergbælingu þ.m.t. langvarandi daufkyrningafæð og blóðflagnafæð við skammta sem voru stærri en 20-faldur núverandi meðferðarskammtur. Líklegt er að eiturvekanir komi fram sem versnun aukaverkana, sérstaklega mergbælingar. Meðferð við ofskömmtnun er stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, pýrimíðínhlíðstæður, ATC-flokkur: L01BC08.

Verkunarháttur

Decitabin (5-aza-2'-deoxýcýtidín) er cýtidín deoxýnúkleósíðhlíðstæða sem í litlum skömmtnum er sértækur hemill á DNA metýltransferasa sem leiðir til vanmetýleringar á stýrisvæði gena (e. gene promoter hypomethylation) sem getur leitt til endurvirkjunar æxlisbælandi gena, örvunar frumusérhæfingar eða öldrunarástands frumna og meðfylgjandi sjálfseyðingar þeirra.

Klínísk reynsla

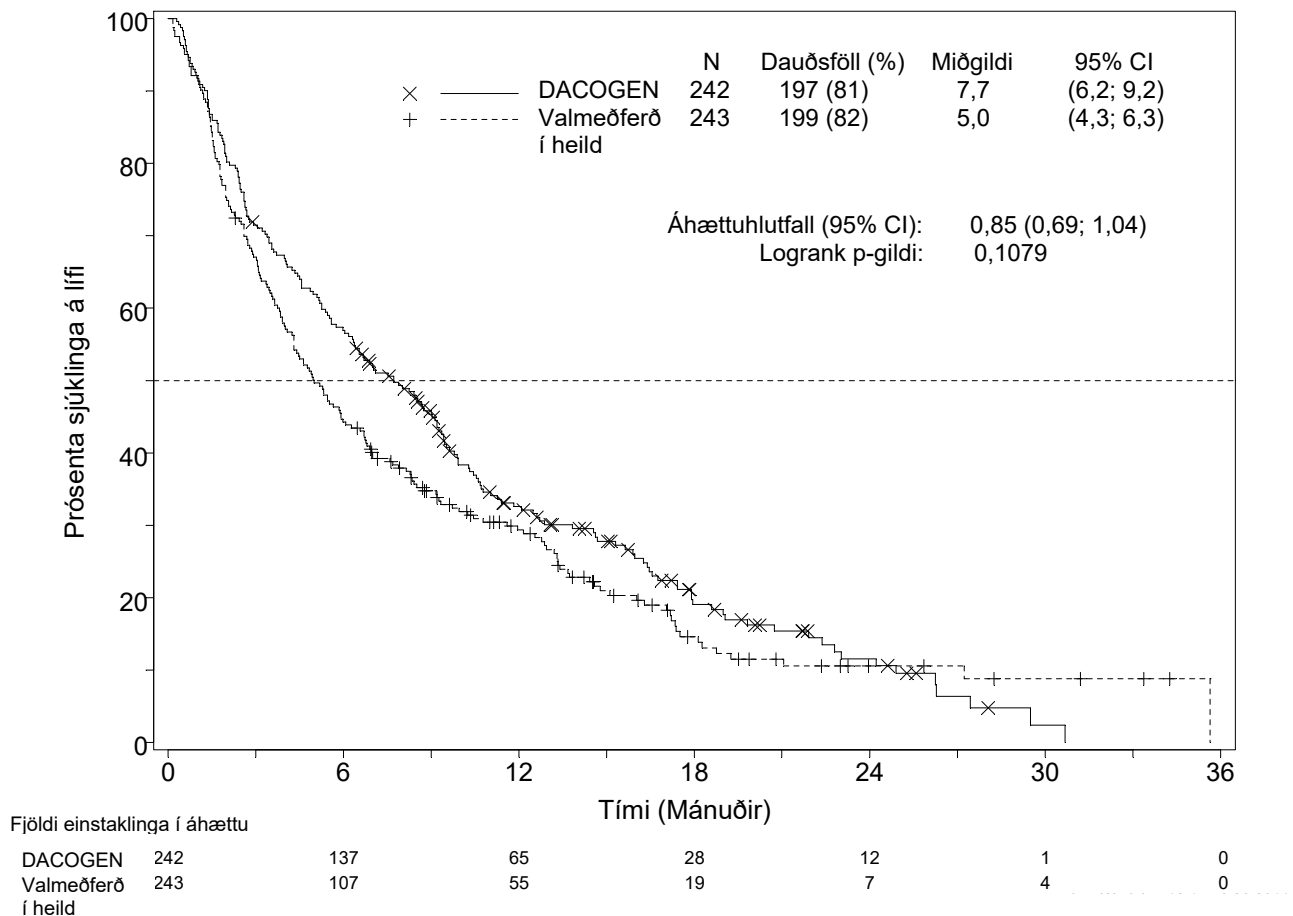
Notkun Dacogen var rannsökuð í opinni, slembiraðaðri, fjölsetra 3. stigs rannsókn (DACO-016) hjá einstaklingum með nýgreint AML í fyrsta sinn eða afleitt AML samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Dacogen (n = 242) var borið saman við valmeðferð (n = 243) sem var meðferð valin af sjúklingi að fenginni ráðgjöf læknis, annaðhvort stuðningsmeðferð eingöngu (n = 28; 11,5%) eða 20 mg/m² af cýtarabíni undir húð einu sinni á sólarhring í 10 sólarhringa samfleytt og endurtekið á 4 vikna fresti (n = 215; 88,5%). Dacogen var gefið með innrennsli í bláæð á 1 klst., 20 mg/m² einu sinni á sólarhring í 5 sólarhringa samfleytt, endurtekið á 4 vikna fresti.

Einstaklingar sem taldir voru heppilegir fyrir staðlaða upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum voru ekki teknir inn í rannsóknina eins og fram kemur í eftirfarandi eiginleikum við upphaf rannsókna. Miðgildi aldurs í þýðinu sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population (ITT)) var 73 ár (á bilinu 64 til 91 ár). Þrjátíu og sex prósent einstaklinganna voru frumuerfðafræðilega í áhættu við upphaf rannsókna. Hinn hluti einstaklinganna var í miðlungsmikilli áhættu m.t.t. frumuerfðafræðilegra eiginleika. Sjúklingar sem höfðu hagstæða frumuerfðafræðilega stöðu voru ekki teknir inn í rannsóknina. Tuttugu og fimm prósent einstaklinganna hafði ECOG gildi ≥ 2. Áttatíu og eitt prósent einstaklinganna var með marktæka samverkandi sjúkdóma (t.d. sýkingu, skerta hjartastarfsemi eða skerta lungnastarfsemi). Skipting sjúklinga sem fengu meðferð með Dacogen m.t.t. kynþáttar var 209 (86,4%) af hvíta kynstofninum og 33 (13,6%) af asíska kynstofninum.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlífur. Aukaendapunktur var tíðni algjörs sjúkdómshlés sem var metin af óháðum sérfræðingum. Lífur án versnunar og lífur án meintilvika voru þriðji endapunkturinn.

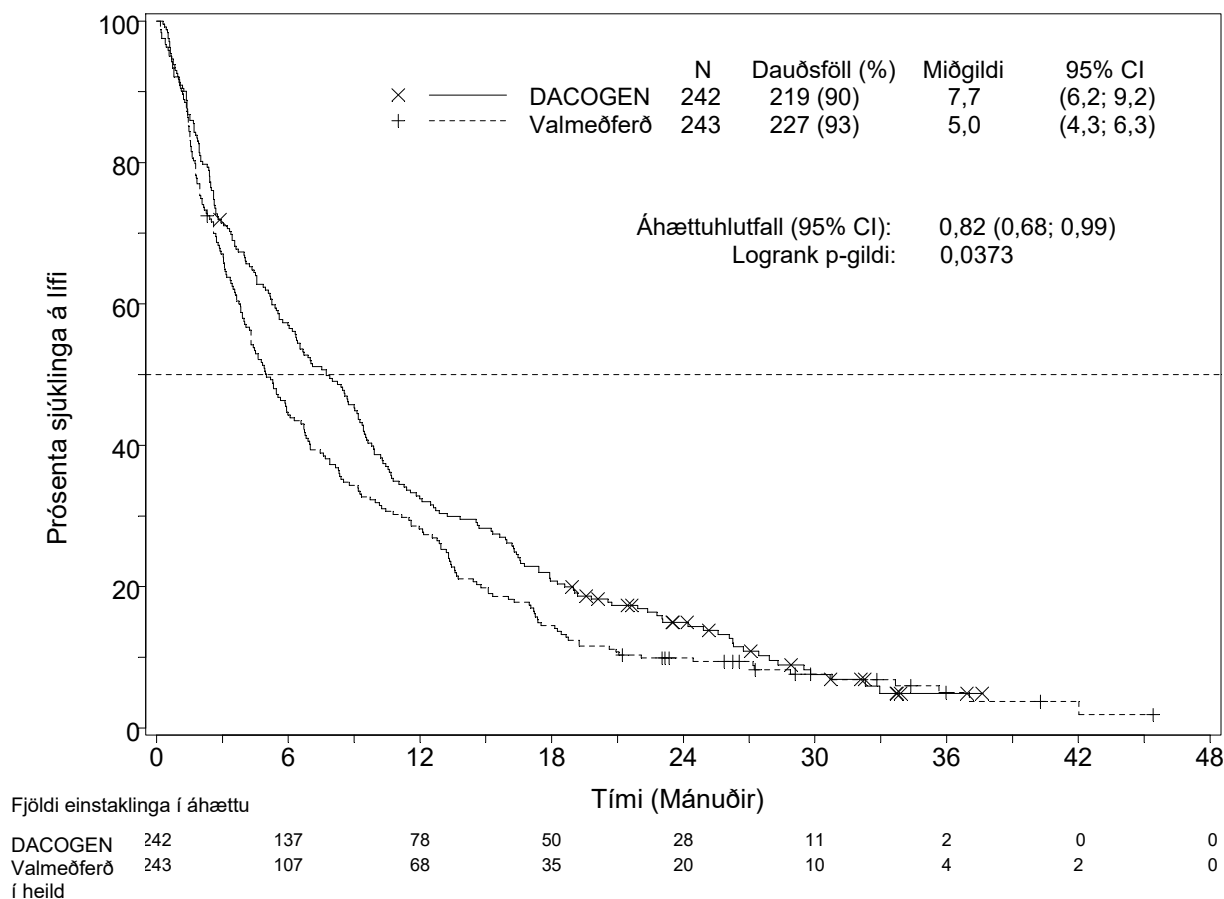
Miðgildi heildarlifunar hjá þýðinu sem áætlað var að meðhöndla (ITT) var 7,7 mánuðir hjá einstaklingum sem fengu meðferð með Dacogen, samanborið við 5,0 mánuði hjá einstaklingum í valmeðferðararmi rannsóknarinnar (áhættuhlutfall 0,85%; 95% öryggisbil (CI): 0,69; 1,04, $p = 0,1079$). Mismunurinn náði ekki að vera tölfræðilega marktækur, en hins vegar stefndi í aukna lifun með 15% minni hættu á dauðsföllum hjá einstaklingum í Dacogen arminum (mynd 1). Við eftirlit með því hvort hugsanlega væri um síðari meðferð að ræða sem hefði áhrif á sjúkdóminn (þ.e. upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum eða vanmetýlerandi lyfi) sýndi greining á heildarlifun 20% minni hættu á dauðsföllum hjá sjúklingum í Dacogen arminum [áhættuhlutfall = 0,80; (95% CI: 0,64; 0,99), p -gildi = 0,0437].

Mynd 1. Heildarlifun (ITT þýði)



Í greiningu með 1 árs viðbótarupplýsingum um lifun, kom fram að áhrif Dacogen á heildarlifun voru klínísk aukning samanborið við valmeðferðararminn (7,7 mánuðir samanborið við 5,0 mánuði, áhættuhlutfall = 0,82; 95% CI: 0,68; 0,99, tölulegt p -gildi = 0,0373, mynd 2).

Mynd 2. Greining á lokaniðurstöðum varðandi heildarlífun (ITT þýði)



Samkvæmt upphaflegri greiningu hjá þýðinu sem áætlað var að meðhöndla (ITT) kom fram tölfræðilega marktækur munur á tíðni algjör sjúkdómshlés (CR + CRp), Dacogen arminum í vil, 17,8% (43/242) samanborið við valmeðferðararminn, 7,8% (19/243); meðferðarmunur 9,9% (95% CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. Miðgildi tímalengdar fram að bestu svörun og miðgildi tímalengdar viðvarandi bestu svörunar hjá sjúklingum sem náðu CR eða CRp var 4,3 mánuðir og 8,3 mánuðir. Lífun án versnunar var marktækt lengri hjá einstaklingum í Dacogen arminum, 3,7 mánuðir (95% CI: 2,7; 4,6) samanborið við einstaklinga í valmeðferðararminum, 2,1 mánuður (95% CI: 1,9; 3,1); áhættuhlutfall 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Þessar niðurstöður ásamt öðrum endapunktum má sjá í töflu 2.

Tafla 2: Aðrir endapunktur verkunar í rannsókn DACO-016 (þýði sem áætlað var að meðhöndla)

Niðurstaða	Dacogen n = 242	Valmeðferð (heildarþýði) n = 243	p-gildi
CR + CRp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
CR	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
EFS ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		
PFS _a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031

	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b	
--	--	--

CR = algjört sjúkdómshlé (e. complete remission); CRp = algjört sjúkdómshlé með ófullkomnum blóðflagnabata (e. complete remission with incomplete platelet recovery), EFS = lífun án meintilvika (e. event-free survival), PFS = Lifun án versunar (e. progression-free survival), OR = Líkindahlutfall (e. odds ratio), HR = Áhættuhlutfall (e. hazard ratio)

- = Ekki hægt að meta

^a Skráð sem miðgildi mánaða

^b 95% öryggisbil (CI)

Tíðni heildarlifunar og algjör sjúkdómshlés í fyrirfram skilgreindum sjúkdómstengdum undirhópum (þ.e. frumuerfðafræðileg áhætta, ECOG gildi [Eastern Cooperative Oncology Group], aldur, tegund AML og fjöldi kímfrumna í merg í upphafi rannsóknar) voru í samræmi við niðurstöður fyrir rannsóknarþýðið í heild.

Notkun Dacogen sem upphafsmeðferð var einnig metin í opinni, eins arms, 2. stigs rannsókn (DACO-017) hjá 55 einstaklingum > 60 ára með AML samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar. Aðalendapunkturinn var tíðni algjör sjúkdómshlés sem var metin af óháðum sérfræðingum. Aukaendapunkturinn var heildarlifun. Dacogen var gefið með innrennsli í bláæð á 1 klst., 20 mg/m² einu sinni á sólarhring í 5 sólarhringa samfleytt, endurtekið á 4 vikna fresti. Í ITT greiningunni var tíðni algjör sjúkdómshlés (CR) 23,6% (95% CI: 13,2; 37) hjá 13/55 einstaklingum sem fengu meðferð með Dacogen. Miðgildi tímans fram að algjöru sjúkdómshléi var 4,1 mánuður og miðgildi tímalengdar viðvarandi algjör sjúkdómshlés var 18,2 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar hjá ITT þýðinu var 7,6 mánuðir (95% CI: 5,7; 11,5).

Verkun og öryggi Dacogen hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með brátt formerglingahvítblæði (e. acute promyelocytic leukemia) eða hvítblæði í miðtaugakerfi.

Börn

Í opinni, fjölsetra 1./2. stigs rannsókn var lagt mat á öryggi og verkun Dacogen þegar cýtarabín er gefið samhliða hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til < 18 ára með endurkomið eða erfitt AML. Alls tóku 17 einstaklingar þátt og fengu Dacogen 20 mg/m² í rannsókninni og af þeim fengu 9 einstaklingar cýtarabín 1 g/m² og 8 einstaklingar fengu cýtarabín í hámarks þolanlegum skammti sem er 2 g/m². Allir einstaklingar hættu á rannsóknarmeðferðinni. Ástæður þess að meðferð var hætt voru meðal annars versnun sjúkdóms (12 [70,6%] einstaklingar), einstaklingar gengust undir ígræðslu (3 [17,6%]), ákvörðum rannsakanda (1 [5,9%]) og „annað“ (1 [5,9%]). Tilkynntar aukaverkanir voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir Dacogen hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Byggt á þessum neikvæðu niðurstöðum á ekki að nota Dacogen hjá börnum < 18 ára með AML, því ekki var sýnt fram á verkun (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Heildarniðurstöður varðandi lyfjahvarfabreytur decitabins voru teknar saman úr 3 klínískum rannsóknum sem tóku til 45 sjúklinga með AML eða mergmisproskaheilkenni (MDS) þar sem 5-daga meðferðaráætlunin var notuð. Í öllum rannsóknunum voru lyfjahvörf decitabins metin á fimmta degi fyrstu meðferðarlotu.

Dreifing

Lyfjahvörfum decitabins eftir gjöf lyfsins í bláæð með innrennsli á 1 klst. var lýst með línulegu tveggja-hólfa líkani, sem einkenndist af hröðu brotthvarfi úr miðlæga hólfinu og af tiltölulega hægri dreifingu úr útlæga hólfinu. Lyfjahvarfabreytur hjá dæmigerðum sjúklingi (70 kg að þyngd/líkamsyfirborð 1,73 m²) eru settar fram í töflu 3 hér að neðan.

Tafla 3: Samantekt á heildarniðurstöðum greiningar á lyfjahvarfabreytum fyrir dæmigerðan sjúkling sem fær Dacogen 20 ng/m² með innrennslisgjöf í bláæð á 1 klst., daglega í 5 daga á 4 vikna fresti

Breyta ^a	Áætlað gildi	95% CI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5-129

AUC _{cum} (ng.klst./ml)	580	480-695
t _{1/2} (mín.)	68,2	54,2-79,6
V _{dss} (l)	116	84,1-153
CL (l/klst.)	298	249-359

^a Heildarskammtur í hverri lotu var 100 mg/m²

Lyfjahlvörf decitabins eru línuleg og eftir gjöf í bláæð hefur blóðþéttni náð jafnvægi innan 0,5 klst. Samkvæmt hermilíkani voru lyfjahlvarfabreytur óháðar tíma (þ.e. breyttust ekki frá einni lotu til annarrar) og engin uppsöfnun var greinanleg við þá skammta sem notaðir voru. Próteinbinding decitabins í plasma er hverfandi (< 1%). Dreifingarrúmmál V_{dss} decitabins hjá sjúklingum með krabbamein er mikið sem bendir til dreifingar í útlæga vefi. Ekkert benti til þess að lyfjahlvörf væru háð aldri, kreatínínúthreinsun, heildarbilirúbíni eða sjúkdómnum.

Umbrot

Í frumum virkjast decitabin með raðbundinni fosfórtengingu við samsvarandi þrífosfat fyrir tilstilli fosfókínasa og er síðan innlimað af DNA fjölliðunarensíminu. Niðurstöður *in vitro* rannsókna á umbrotum og magnjafnvægisrannsóknar (e. mass-balance study) hjá mönnum sýndu að cýtókróm P450 kerfið tekur ekki þátt í umbroti decitabins. Helsta umbrotsleiðin er líklega afamínun fyrir tilstilli cýtidín afamínasa í lifur, nýrum, yfirborðsþekju meltingarvegna og blóði. Niðurstöður magnjafnvægisrannsóknarinnar sýndu að óbreytt decitabin í plasma var um það bil 2,4% af heildargeislavirkni í plasma. Helstu umbrotsefnin í blóði eru ekki talin vera lyfjafræðilega virk. Það að þessi umbrotsefni séu til staðar í þvagi ásamt því að heildarúthreinsun úr líkamanum er mikil og útskilnaður óbreytts decitabins í þvagi er lítill (~4% af skammtinum) sýnir að decitabin umbrotnar að umtalsverðu leyti *in vivo*. *In vitro* rannsóknir sýna að decitabin hamlar hvorki né örvar CYP 450 ensím við meira en 20-falda hámarksmeðferðarþéttu í plasma (C_{max}). Því er ekki búist við CYP-miðluðum milliverkunum m.t.t. umbrots og ólíklegt er að decitabin hafi milliverkanir við lyf sem umbrotna eftir þessum leiðum. Að auki sýna *in vitro* niðurstöður að decitabin er að óverulegu leyti hvarfefni P-gp.

Brotthvarf

Úthreinsun úr plasma eftir gjöf í bláæð hjá einstaklingum með krabbamein var að meðaltali > 200 l/klst. og var breytileiki milli einstaklinga í meðallagi (CV [coefficient of variation] er um það bil 50%). Útskilnaður óbreytts lyfs virðist aðeins gegna minniháttar hlutverki í brotthvarfi decitabins.

Niðurstöður magnjafnvægisrannsóknar með geislavirku ¹⁴C-decitabini hjá sjúklingum með krabbamein sýndu að 90% af gefnum skammti decitabins (4% óbreytts lyfs) skiljast út í þvagi.

Viðbótarupplýsingar um tiltekna hópa

Ahrif skerðingar á nýrna- eða lifrarstarfsemi, kyns, aldurs eða kynþáttar á lyfjahlvörf decitabins hafa ekki verið formlega rannsökuð. Upplýsingar um lyfjahlvörf tiltekna hópa voru fengnar úr rannsóknunum þremur sem nefndar eru hér að framan og úr einni 1. stigs rannsókn sem gerð var hjá MDS sjúklingum (N = 14; 15 mg/m² x 3 klst. á 8 klst. fresti x 3 sólarhringar).

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum decitabins sýndi að lyfjahlvörf decitabins eru ekki háð aldri (í rannsókninni var aldursbil 40 til 87 ár; miðgildi 70 ár).

Börn

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum decitabins sýndi að eftir að tekið hafði verið tillit til líkamsstærðar var enginn munur á lyfjahlvarfabreytum decitabins hjá börnum með AML samanborið við fullorðna með AML eða MDS.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum decitabins sýndi ekki neinn klínískt mikilvægan mun á lyfjahlvörfum milli karla og kvenna.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í rannsóknunum voru af hvíta kynstofninum. Hins vegar sýndi þýðisgreining á lyfjahvörfum decitabins að kynþáttur hefði engin greinanleg áhrif á útsetningu fyrir decitabini.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf decitabins hafa ekki verið formlega rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Niðurstöður magnjafnvægisrannsóknar hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir sem nefndar hafa verið hér að framan sýndu að ólíklegt er að CYP ensím eigi þátt í umbrotum decitabins. Að auki sýndu takmarkaðar upplýsingar úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum að lyfjahvarfabreytur eru ekki marktækt háðar þéttni heildarbilirúbíns þrátt fyrir að þéttni heildarbilirúbíns væri mjög breytileg. Því er ekki líklegt að skert lifrarstarfsemi sjúklinga hafi áhrif á útsetningu fyrir decitabini.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf decitabins hafa ekki verið formlega rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisgreining lyfjahvarfa sem gerð var á takmörkuðum upplýsingum um decitabin benti ekki til þess að lyfjahvarfabreytur væru marktækt háðar því að kreatínínúthreinsun, sem segir til um nýrnastarfsemi, væri eðlileg. Því er ekki líklegt að skert nýrnastarfsemi sjúklinga hafi áhrif á útsetningu fyrir decitabini.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Formlegar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á decitabini. Í birtum rannsóknaniðurstöðum kemur fram að decitabin gæti haft krabbameinsvaldandi áhrif. Fyrirliggjandi upplýsingar úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknum sýna á fullnægjandi hátt að decitabin getur valdið eiturverkunum á erfðaeefni. Upplýsingar úr birtum greinum sýna einnig að decitabin hefur óæskilegar aukaverkanir á alla þætti æxlunarhringsins, þ.m.t. frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs og þroska eftir fæðingu. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í mörgum lotum hjá rottum og kaninum sýndu að helsta eiturverkunin var mergbæling, þ.m.t. áhrif á beinmerg sem voru afturkræf eftir að meðferð var hætt. Eiturverkanir á meltingarfæri komu einnig fram og rýrnun eistna hjá karldýrum sem ekki gekk til baka á áætluðu batafímabili. Þegar nýgotnum/ungum rottum var gefið decitabin voru almennar eiturverkanir þær sömu og hjá eldri rottum. Taugafræðilegur hegðunarþroski og æxlunargeta voru óbreytt þegar nýgotnir ungar/ungar rottur fengu meðferð með skömmtum sem ollu mergbælingu. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun handa börnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kalíumtvíhýdrógenfosfat (E340)

Natríumhýdroxíð (E524)

Saltsýra (til stillingar á pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár.

Blönduð og þynnt lausn

Innan 15 mínútna eftir blöndun verður að þynna innrennslisþykknið (í 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf) meira með köldum (2°C - 8°C) innrennslisvökvum. Slíka tilbúna þynnta lausn til innrennslisgjafar í bláæð má geyma í kæli við 2°C - 8°C í allt að hámarki 3 klukkustundir og í kjölfarið í allt að 1 klukkustund við stofuhita (20°C - 25°C) fyrir notkun.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið innan þeirra tímamarka sem mælt er með hér að framan. Það er á ábyrgð notanda að fylgja ráðleggingum um geymslutíma og geymsluaðstæður og tryggja að smitgát hafi verið viðhöfð við blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas úr glæru litlausu gleri af gerð I, innsiglað með bútýlgúmmítappa og álinnsigli með plastloki sem smellt er af, sem inniheldur 50 mg af decitabini.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ráðleggingar um örugga meðhöndlun

Forðast skal að lyfið komist í snertingu við húð og nota verður hlífðarhanska. Fylgja skal stöðluðum verklagsreglum um meðhöndlun frumuskemmandi lyfja.

Aðferð við blöndun

Blanda skal innrennslisstofninn að viðhafðri smitgát með 10 ml af vatni fyrir stungulyf. Eftir blöndun inniheldur hver ml um það bil 5 mg af decitabini við pH 6,7 til 7,3. Innan 15 mínútna eftir blöndun verður að þynna lausnina meira með köldum innrennslisvökvum (9 mg/ml [0,9%] natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósalausn fyrir stungulyf) til að fá endanlegan styrk 0,15 til 1,0 mg/ml. Sjá upplýsingar um geymsluþol og varúðarreglur varðandi geymslu eftir blöndun í kafla 6.3.

Dacogen á ekki að gefa með innrennsli um sama bláæðarlegg og önnur lyf.

Förgun

Lyfið er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/792/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Dacogen 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
decitabin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg decitabin.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af innrennslisþykkni 5 mg af decitabini.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: kalíumdihýdrogenfosfat (E340), natríumhýdroxíð (E524) og saltsýra.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í eitt skipti.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Óopnað hettuglas: Geymið við lægri hita en 25°C.

Lesið fylgiseðilinn til að sjá geymsluþol blönduðu og þynntu lausnarinnar.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/792/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dacogen 50 mg innrennslisstofn
decitabin
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAD

Frumuskemmandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dacogen 50 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn decitabin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Dacogen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dacogen
3. Hvernig nota á Dacogen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dacogen
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dacogen og við hverju það er notað

Upplýsingar um Dacogen

Dacogen er krabbameinslyf. Það inniheldur virka efnið decitabin.

Við hverju Dacogen er notað

Dacogen er notað til meðferðar við tegund af krabbameini sem nefnist „brátt mergfrumuhvítblæði“ eða „AML“. Það er tegund af krabbameini sem hefur áhrif á blóðfrumurnar. Þér verður gefið Dacogen þegar AML er nýgreint. Það er notað fyrir fullorðna.

Verkun Dacogen

Dacogen verkar með því að stöðva vöxt krabbameinsfrumna. Það drepur einnig krabbameinsfrumur.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi verkun Dacogen eða um það hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Dacogen

Ekki má nota Dacogen

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir decitabini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, leitaðu þá ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dacogen er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dacogen er notað ef þú ert með

- fáar blóðflögur, fá rauð blóðkorn eða fá hvít blóðkorn.
- sýkingu.
- lifrarsjúkdóm.
- alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- hjartasjúkdóm.

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, leitaðu þá ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dacogen er notað.

Dacogen getur valdið alvarlegri ónæmissvörun sem kallast hvítkornafjölgunarheilkenni (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Blóðsýni og eftirlit

Tekin verða blóðsýni áður en þú byrjar á meðferð með Dacogen og í upphafi hverrar meðferðarlotu. Þessi sýni eru tekin til þess að hafa eftirlit með því hvort:

- fjöldi blóðkorna sé nægilegur og
- lifur og nýru starfi eðlilega.

Ræddu við lækinn um hvað niðurstöður blóðprófa þýða.

Börn og unglingar

Dacogen er ekki ætlað til notkunar fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Dacogen

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Þetta er vegna þess að Dacogen getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á það hvernig Dacogen verkar.

Meðganga og brjóstagið

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki má nota Dacogen á meðgöngu vegna þess að það getur skaðað barnið. Ef þú getur mögulega orðið þunguð mun lækinn biðja þig um að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Dacogen hefst. Láttu lækinn vita án tafar ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Dacogen stendur.
- Ekki hafa barn á brjósti ef þú ert á meðferð með Dacogen. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið berst yfir í brjóstamjól.

Frjósemi hjá körlum og konum og notkun getnaðarvarna

- Karlar eiga ekki að geta börn meðan þeir eru á meðferð með Dacogen.
- Karlar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú óskar eftir að varðveita sæði áður en meðferð hefst.
- Konur sem geta mögulega orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ráðfærðu þig við lækinn ef þú óskar eftir að frysta egg áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir þreytu eða máttleysi eftir notkun Dacogen. Ef það gerist áttu ekki að aka eða nota tæki eða vélar.

Dacogen inniheldur kalíum og natríum

- Lyfið inniheldur 0,5 mmól af kalíum í hverju hettuglasi. Eftir undirbúning lyfsins inniheldur það minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.
- Lyfið inniheldur 0,29 mmól (6,67 mg) af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Eftir undirbúning lyfsins inniheldur það á bilinu 13,8 mg-138 mg af natríum í hverjum skammti, sem jafngildir 0,7-7% af af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum. Hafðu samband við lækinn ef þú ert á natríumsnauðu fæði.

3. Hvernig nota á Dacogen

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sem hefur þjálfun í gjöf slíkra lyfja mun gefa þér Dacogen.

Hve mikið skal nota

- Læknirinn mun reikna út skammtinn sem þú átt að fá af Dacogen. Skammtastærðin fer eftir hæð þinni og þyngd (líkamsyfirborði).
- Skammturinn er 20 mg/m² líkamsyfirborðs.
- Þú munt fá Dacogen á hverjum degi í 5 daga, síðan eiga að líða 3 vikur án lyfjagjafar. Þetta nefnist „meðferðarlota“ og hún er endurtekin á 4 vikna fresti. Yfirleitt færðu a.m.k. 4 meðferðarlotur.
- Læknirinn getur seinkað skammtinum eða breytt fjölda meðferðarlota, en það fer eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni.

Hvernig Dacogen er gefið

Lausnin er gefin í bláæð (með innrennslisgjöf). Það tekur eina klukkustund.

Ef gefinn er stærri skammtur af Dacogen en mælt er fyrir um

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þú fái of mikið (ofskömmtun) athugar læknirinn hvort þú fái aukaverkanir og bregst við þeim eftir því sem við á.

Ef þú gleymir áætluðum tíma fyrir gjöf Dacogen

Ef þú gleymir eða missir af tíma fyrir lyfjagjöf skaltu bóka nýjan tíma eins fljótt og mögulegt er. Það er vegna þess að til að lyfið skili sem bestum árangri er mikilvægt að fylgja skammtaáætluninni.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun lyfsins.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita án tafar ef einhver af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum kemur fyrir

- Hiti: gæti verið einkenni sýkingar sem er tilkomin vegna of fárra hvítra blóðkorna (mjög algengt).
- Brjóstverkur eða mæði (með eða án hita eða hósta); gæti verið einkenni sýkingar í lungum, þ.e. „lungnabólgu“ (mjög algengt) eða bólgu í lungum (millivefslungnasjúkdómur [tíðni ekki þekkt]) eða hjartavöðvakvilla (sjaldgæft) sem getur fylgt þroti í ökkulum, höndum, fótleggjum og fótum.
- Blæðing: þ.m.t. blóð í hægðum. Þetta gæti bent til blæðingar í maga eða þörmum (algengt).
- Truflanir á hreyfingum, talerfiðleikar, skertur skilningur eða sjóntruflanir, skyndilegur mikill höfuðverkur, krampar, dofi eða máttleysi í einhverjum hluta líkamans. Þetta geta verið merki um blæðingu innan höfðukúpu (algengt).
- Erfiðleikar við að anda, þroti í vörum, kláði eða útbrot: þetta gæti verið vegna ofnæmisviðbragða (algengt).
- Alvarleg ónæmissvörun (hvítkornafjölgunarheilkenni) sem getur valdið hita, hósta, öndunarerfiðleikum, útbrotum, minnkun þvags, lágþrýstingi, þrota í hand- eða fótleggjum og hraðri þyngdaraukningu (tíðni ekki þekkt).

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita án tafar ef einhver af fyrrgreindum alvarlegum aukaverkunum kemur fyrir.

Aðrar aukaverkanir Dacogen eru m.a.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking
- aðrar sýkingar annars staðar á líkamanum sem orsakast af bakteríum, veirum eða sveppum
- blæðingar eða marblettir koma frekar fram – það getur verið einkenni um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- þreyta eða fölví – það geta verið einkenni um fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- há blóðsykursgildi
- höfuðverkur
- blóðnasir
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- hiti
- óeðlileg lifrarstarfsemi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bakteríusýking í blóði - það getur verið einkenni um fækkun hvítra blóðkorna
- eymsli í nefi eða nefrennsli, eymsli í ennis- og kinnholum
- sár í munni eða á tungu
- hækun á bilirúbíni í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna (blóðkornafæð)
- hjartavöðvakvilli
- rauðir, upphleyptir, aumir flekkir á húð, hiti, fjölgun hvítra blóðkorna – þetta geta verið einkenni um bráða daufkyrningahúðsótt (Sweet's heilkenni).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- bólga í meltingarvegi (garnar- og ristilbólga, ristilbólga og botnrístilbólga) með einkennum um kviðverki, uppbembu eða niðurgang. Garnar- og ristilbólga getur valdið sýklasótt sem getur verið lífshættuleg.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dacogen

- Læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingurinn bera ábyrgð á geymslu Dacogen.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Eftir blöndun verður að þynna innrennslisþykkið meira innan 15 mínútna með köldum innrennslisvökum. Slíka tilbúna þynnta lausn má geyma í kæli við 2°C - 8°C í allt að hámarki 3 klukkustundir og í kjölfarið í allt að 1 klukkustund við stofuhita (20°C - 25°C) fyrir notkun.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingurinn bera ábyrgð á réttri förgun ónotaðs Dacogen.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dacogen inniheldur

- Virka innihaldsefnið er decitabin. Hvert hettuglas með innrennslisstofni inniheldur 50 mg af decitabini. Eftir blöndun með 10 ml af vatni fyrir stungulyf, inniheldur hver ml af innrennslisþykkni 5 mg af decitabini.
- Önnur innihaldsefni eru kalíumtvíhýdrógenfosfat (E340), natriúmhydroxíð (E524) og saltsýra (til stillingar á pH). Sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Dacogen og pakkningastærðir

Dacogen er hvítur eða nánast hvítur stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Lyfið er afgreitt í 20 ml glerhettuglasi sem inniheldur 50 mg af decitabini. Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

1. BLÖNDUN

Forðast skal að lyfið komist í snertingu við húð og nota verður hlífðarhanska. Fylgja skal stöðluðum verklagsreglum um meðhöndlun frumuskemmandi lyfja.

Blanda skal innrennslisstofninn að viðhafðri smitgát með 10 ml af vatni fyrir stungulyf. Eftir blöndun inniheldur hver ml um það bil 5 mg af decitabini við pH 6,7 til 7,3. Innan 15 mínútna eftir blöndun verður að þynna lausnina meira með köldum (2°C - 8°C) innrennslisvökvum (9 mg/ml [0,9%] natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósalausn fyrir stungulyf) til að fá endanlegan styrk 0,15 til 1,0 mg/ml.

Sjá upplýsingar um geymslupól og varúðarreglur varðandi geymslu eftir blöndun í kafla 5 í fylgiseðlinum.

2. LYFJAGJÖF

Gefið blandaða lausn í bláæð á 1 klukkustund.

3. FÖRGUN

Hettuglas er eingöngu einnota og farga skal allri ónotaðri lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.