

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektioampulli sisältää 50 mg desitabiinia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 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/m² kehon pinta-alasta laskimonsisäisenä infuusiona 1 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä (yhteensä 5 annosta hoitojaksoa kohden). Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 20 mg/m² eikä hoitojakson kokonaisannos saa ylittää 100 mg/m². Jos annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa mahdollisimman pian. Hoitojakso 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 hoitojaksoa. 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 hoitojakson 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 myelosuppressioon 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 myelosuppressioon 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-valmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lapsipotilaiden AML:n hoidossa, koska tehoa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

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 käyttökuuntoon 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 myelosuppressioon 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 verenkuva 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 potilaalle 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. Dacogen-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa tai potilaalle kehittyy maksan vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä. Maksan toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon ja jokaisen hoitosyklin aloittamista sekä aina, kun se on kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Käyttöä vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava, jos Dacogen-valmistetta käytetään vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] < 30 ml/min). Munuaisten toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon ja jokaisen hoitosyklin aloittamista sekä aina, kun se on kliinisesti aiheellista (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. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt kardiomyopatiaa ja sydämen dekompensoitua, jotka joissain tapauksissa ovat korjaantuneet hoidon keskeyttämisen, annoksen pienentämisen tai korjaavan hoidon jälkeen. Potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan löydösten ja oireiden varalta, etenkin jos heillä on anamneesissa sydänsairaus.

Erilaistumisoireyhtymä

Desitabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu erilaistumisoireyhtymää (tunnetaan myös nimellä retinoiinihappo-oireyhtymä). Erilaistumisoireyhtymä voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Erilaistumisoireyhtymään viittaavien oireiden ja löydösten ilmaantuessa ensimmäistä kertaa pitää harkita hoitoa suurilla laskimoon annettavilla kortikosteroidiannoksilla ja hemodynaamista seuranta. Dacogen-hoidon keskeyttämistä oireiden häviämiseen saakka pitää harkita. Jos hoitoa jatketaan, siinä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 0,29 mmol (6,67 mg) per injektio-pullo. Kun laskimoon annettava infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu, tämä lääkevalmiste sisältää 13,8 mg – 138 mg (0,6-6 mmol) natriumia per annos (riippuen laimentamiseen käytetystä infuusionesteestä), joka vastaa 0,7 – 7 % WHO:n suosittlemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 metaboloidu tämän järjestelmän, vaan oksidatiivisen deaminaation välityksellä.

Desitabiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

Ottaen huomioon desitabiinin vähäisen sitoutumisen *in vitro* plasman proteiineihin (< 1 %), on epätodennäköistä 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

Desitabiinin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3) hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tulemistä Dacogen-hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. 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. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää tehdä raskaudesta ennen hoidon aloittamista. Jos Dacogen-valmistetta käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi lääkehoidon aikana, potilaille 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 koneidenkäyttökykyyn

Dacogen-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 yhteenvedo

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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Dacogen-valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintyvyys (kaikki luokat)	Haittavaikutus	Esiintyvyys	
			Kaikki luokat ^a (%)	Luokat 3–4 ^a (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	pneumonia*	24	20
		virtsatieinfektio*	15	7
		kaikki muut infektiot (virus-, bakteeri-, sieni-infektiot)*, b, c, d	63	39
	Yleinen	septinen sokki*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinuiitti	3	1
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Tuntematon	erilaistumisoireyhtymä	Tuntematon	Tuntematon
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	kuumeinen neutropenia*	34	32
		neutropenia*	32	30
		trombosytopenia*, e	41	38
		anemia	38	31
		leukopenia	20	18
	Melko harvinainen	pansytopenia*	< 1	< 1
Immuunijärjestelmä	Yleinen	yliherkkyys mukaan lukien anafylaktinen reaktio ^f	1	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	hyperglykemia	13	3

Hermosto	Hyvin yleinen	päänsärky	16	1
Sydän	Melko harvinainen	kardiomyopatia	< 1	< 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	suutulehdus	7	1
	Tuntematon	enterokoliitti, mukaan lukien neutropeeninen koliitti, umpisuolitulehdus*	Tuntematon	Tuntematon
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	maksan toiminnan poikkeavuudet	11	3
	Yleinen	hyperbilirubinemia ^g	5	< 1
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)	< 1	NA
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	kuume	48	9

^a CTCAE-luokitus (Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade).

^b Pneumoniaa, virtsatieinfektioita, sepsistä, septistä sokkia ja sinuiittia lukuun ottamatta.

^c Tutkimuksessa DACO-016 yleisimmin raportoituja muita infektioita olivat huuliherpes, suukandidoosi, nielutulehdus, ylähengitystieinfektio, selluliitti, keuhkoputkitulehdus, nenänielun tulehdus.

^d Mukaan lukien infektiivinen enterokoliitti.

^e Mukaan lukien trombosytopeniaan liittyvät verenvuodot, joista osa kuolemaan johtavia.

^f Mukaan lukien termit yliherkkyys, lääkeaineyliherkkyys, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki, anafylaktoidinen reaktio, anafylaktoidinen sokki.

^g Hyperbilirubinemian raportointitiheys oli akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS) koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kaikkien luokkien osalta 11 % ja luokkien 3–4 osalta 2 %.

* 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 tukihoidoa tarpeen mukaan. Tukihoidona 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, organisoituva pneumonia ja keuhkofibroosi mukaan lukien) ilman merkkejä infektiivisestä syystä.

Erilaistumisoireyhtymä

Desitabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu erilaistumisoireyhtymää (tunnetaan myös nimellä retinoiinihappo-oireyhtymä). Erilaistumisoireyhtymä voi johtaa kuolemaan. Sen oireita ja kliinisiä löydöksiä ovat mm. hengitysvaikeus, keuhkoinfiltraatit, kuume, ihottuma, keuhkoedeema, raajojen turvotus, nopea painon nousu, pleuraeffuusiot, perikardiumeffuusiot, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö. Erilaistumisoireyhtymän yhteydessä voi ilmetä samanaikaista leukosytoosia. Myös hiussuonivuoto-oireyhtymä ja hyytymishäiriö ovat mahdollisia (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Turvallisuuden arviointi pediatriassa potilailla perustuu vähäisiin turvallisuutta koskeviin tietoihin vaiheen I/II tutkimuksesta, jossa arvioitiin Dacogen-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla (iältään 1 – 14 vuotta), joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton AML (n = 17) (ks. kohta 5.1). Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu tässä pediatriassa tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä ei ole suoraa kokemusta, eikä spesifistä vastaläkettä 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'-deoksisytidiini) on sytidiinideoksinukleosidianalogi, joka matalilla annoksilla estää selektiivisesti DNA-metyylitransferasia ja saa aikaan geenien promoottoreiden hypometylaation, joka voi johtaa tuumorisuppressorigeenien uudelleenaktivointiin, solujen erilaistumisen induktioon tai solujen vanhenemiseen ja sitä seuraavaan ohjelmoituneeseen solukuolemaan.

Kliininen kokemus

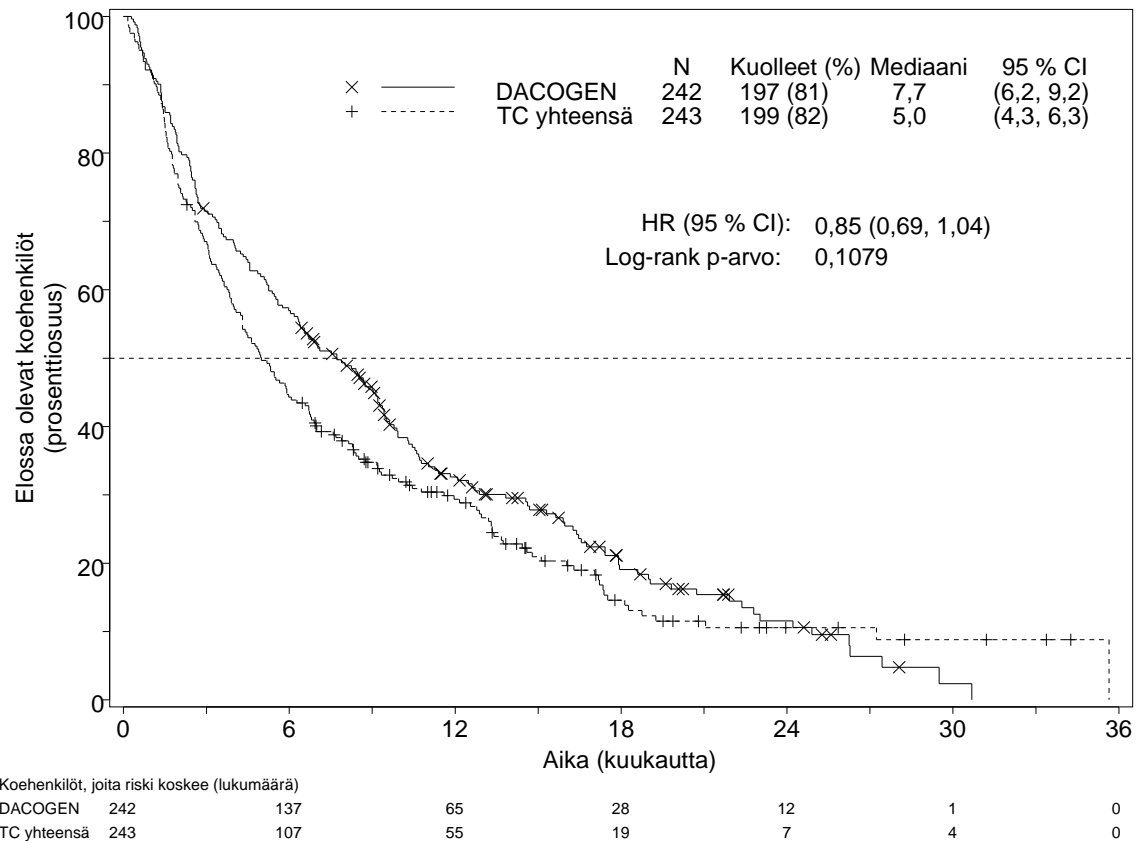
Dacogen-valmisteen käyttöä tutkittiin avoimessa, satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa (DACO-016) koehenkilöillä, joilla oli äskettäin todettu *de novo* tai sekundaarinen AML WHO:n luokituksen mukaan. Dacogen-valmistetta (n = 242) verrattiin potilaan lääkärin avulla valitsemaan hoitovalintaan (TC, n = 243), joka käsitti joko pelkän tukihoidon (n = 28, 11,5 %) tai 20 mg/m² 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/m² 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 keski-suuri. Potilaita, joiden sytogenetiikka oli suotuisa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Koehenkilöistä 25 %:lla ECOG-suorituskykyluokitus oli ≥ 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. Elinäika ilman taudin etenemistä sekä tapahtumavapaa elinäika olivat tertiäärisiä päätetapahtumia.

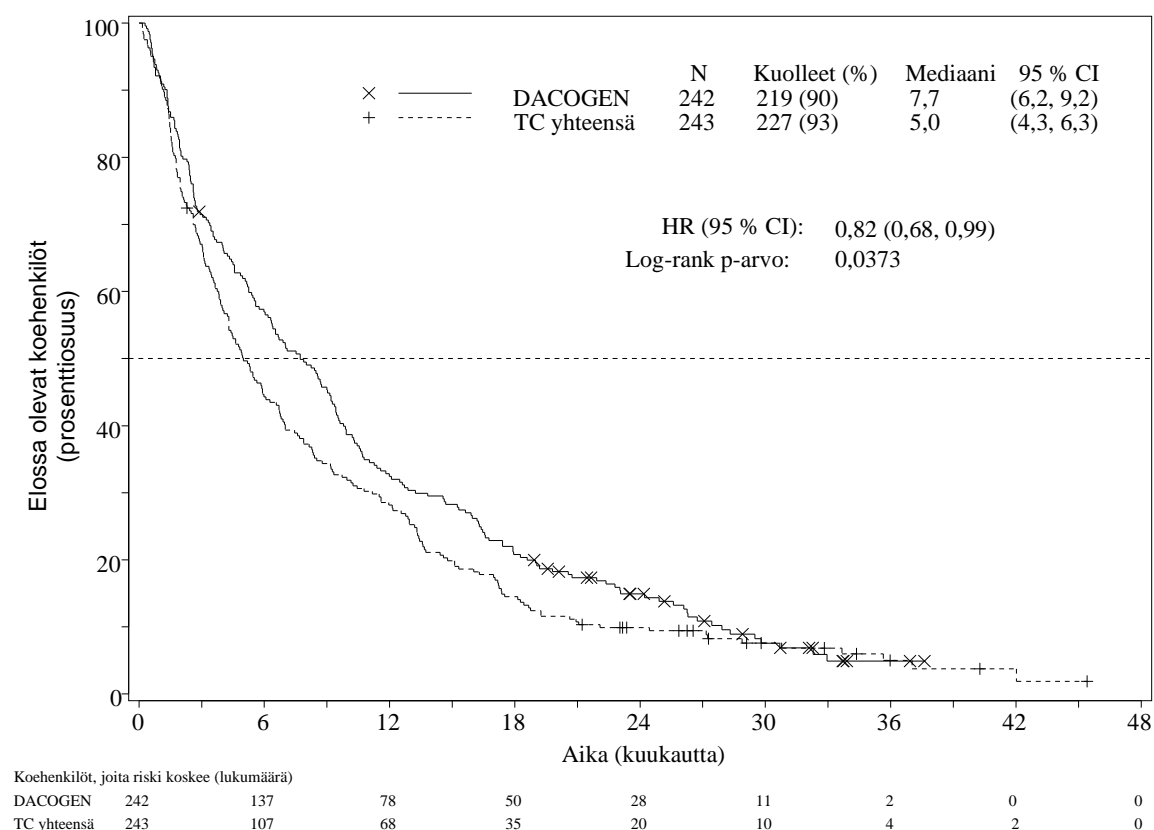
ITT-populaatiossa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 7,7 kuukautta Dacogen-hoitoa saaneilla potilailla ja 5,0 kuukautta TC-haaran potilailla (riskisuhde 0,85; 95 % CI: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Ero ei ollut kliinisesti merkitsevä, mutta Dacogen-haaran koehenkilöillä oli nähtävissä suuntaus elossaolon pitenemiseen ja kuolemanriskin pienenemisen 15 %:lla (kuvaaja 1). Kun aineistosta oli poistettu taudinkulkua mahdollisesti muuttava jatkoahoito (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 päätetapahtumat on esitetty taulukossa 2.

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

Hoitotulokset	Dacogen n = 242	TC (yhdistetty ryhmä) n = 243	p-arvo
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 = täydellinen remissio; CRp = täydellinen remissio, mutta ei täydellistä trombosyyttien korjautumista, EFS = tapahtumavapaa elinaika, PFS = elinaika ilman taudin etenemistä, OR = riskitulosuhde, HR = riskisuhde
- = Ei arvioitavissa

^a Ilmoitettu kuukausien mediaanina

^b 95 % luottamusvälit

Kokonaiselossaoloaika ja täydellisen remission esiintyvyys oli samansuuruisia 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-valmisteen käyttöä aloitushoitona arvioitiin myös avoimessa, yksihaaraisessa 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/m² 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 kuuluva 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.

Pediatriset potilaat

Dacogen-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin sytarabiinin kanssa peräkkäin annettuna avoimessa vaiheen I/II monikeskustutkimuksessa 1 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla oli uusiutuva tai hoitoon reagoimaton AML. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 17 henkilöä, joille annettiin Dacogen-valmistetta 20 mg/m². Näistä yhdeksän sai sytarabiinia annoksella 1 g/m² ja kahdeksalle annettiin sytarabiinia suurin siedetty annos 2 g/m². Kaikki henkilöt keskeyttivät tutkimushoidon. Syyt hoidon keskeyttämiseen olivat sairauden eteneminen (12 [70,6 %] henkilöllä), siirteen saaminen (3 [17,6 %]), tutkijan päätös (1 [5,9 %]) ja ”muu” (1 [5,9 %]). Raportoidut haittatapahtumat vastasivat Dacogen-valmisteen tunnettua turvallisuusprofiilia aikuisilla (ks. kohta 4.8). Näiden negatiivisten tulosten perusteella Dacogen-valmistetta ei saa käyttää alle 18 vuoden ikäisille lapsipotilaille AML:n hoitoon, koska tehoa ei varmistettu (ks. kohta 4.2).

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 m²) on esitetty jäljempänä taulukossa 3.

Taulukko 3: Yhteenveto populaatiofarmakokineettisistä analyysistä tyypilliselle potilaalle, joka saa Dacogen-valmistetta 20 mg/m² päivittäin tunnin mittaisina infuusiona 5 päivänä 4 viikon välein

Parametri ^a	Ennustettu arvo	95 % CI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6

Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

^a Kokonaisannos hoitojaksoa kohden oli 100 mg/m²

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 hoitojaksojen välillä) eikä kertymistä havaittu käytetyllä annostuksella. Desitabiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (< 1 %). Desitabiinin vakaan tilan jakaantumistilavuus (Vd_{ss}) 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 suoritetun massatasapainotutkimuksen tulokset osoittavat, että sytokromi P450-järjestelmä ei osallistu desitabiinin metaboliaan. Ensisijainen metaboliareitti on todennäköisesti sytidiinideaminaasin välityksellä tapahtuva deaminaatio maksassa, munuaisissa, suolen epiteelissä ja veressä. Ihmisillä suoritetun massatasapainotutkimuksen 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_{max}). 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 ¹⁴C-desitabiinia, osoitti että 90 % desitabiiniannoksesta erittyi virtsaan (4 % muuttumattomana lääkeaineena).

Lisätietoa 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/m² 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).

Pediatriset potilaat

Desitabiinin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että kehon kokoon suhteutuna desitabiinin farmakokineettisissa parametreissa ei ole eroa AML:ää sairastavien lapsipotilaiden ja aikuisten AML- tai MDS-potilaiden välillä.

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 kreatiiniinipuhdistumasta, 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 pediatristen potilaiden hoidosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä 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 määräajan 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 (pakkauskoot)

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-injektioneste tai 5 % glukoosi-injektioneste) lopulliseen pitoisuuteen 0,15–1,0 mg/ml. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aika 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. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/792/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.5.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2021

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