

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inaqovi 35 mg/100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 35 mg decitabinu a 100 mg cedazuridinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 306 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červená, oválná bikonvexní tableta o průměru 14 mm, hladká na jedné straně a s vyraženým „H35“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inaqovi je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), u nichž standardní indukční chemoterapie není vhodná.

Přípravek Inaqovi v kombinaci s venetoklaxem je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí pro standardní indukční chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Dávkování

Monoterapie

Doporučená dávka přípravku Inaqovi je 1 tableta jednou denně první až pátý den každého 28denního cyklu.

Cykly se opakují každých 28 dní. Léčba má pokračovat po dobu minimálně 4 cyklů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Úplná nebo částečná odpověď může trvat déle než 4 cykly.

- Náhrada intravenózním decitabinem během cyklu se nedoporučuje.
- Před podáním každé dávky je třeba zvážit premedikaci standardními antiemetiky k minimalizaci nauzey a zvracení (viz bod 4.4).
- Pokud se vyskytne hematologická či nehematologická toxicita, je třeba zvážit odložení podání nebo snížení celkové dávky za cyklus (viz bod „Úprava dávky“).

V kombinaci s venetoklaxem

Doporučená dávka přípravku Inaqovi je 1 tableta jednou denně 1. až 5. den každého 28 denního cyklu.

Cykly se musí opakovat každých 28 dní. Doporučuje se pokračovat v léčbě po dobu minimálně 4 cyklů až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

- Náhrada intravenózním decitabinovým přípravkem v rámci cyklu se nedoporučuje.
- Je třeba zvážit premedikaci standardní antiemetickou léčbou před každou dávkou, aby se minimalizovala nevolnost a zvracení (viz bod 4.4).
- U pacientů, u nichž se vyskytne hematologická a nehematologická toxicita, je třeba zvážit odložení nebo snížení dávky na cyklus (viz „Úprava dávky“).
- U pacientů léčených venetoklaxem se může rozvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). Další informace naleznete v bodech 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku venetoklaxu (SmPC).
- Informace o dávkování venetoklaxu jsou uvedeny v bodě 4.2 SmPC venetoklaxu.

Vynechaná nebo vyzvracená dávka

- Pokud pacient vynechá dávku do 12 hodin od obvyklé doby užití, musí ji užít co nejdříve a následně se vrátí k normálnímu dávkovacímu schématu.
- Pokud vynechá dávku o 12 nebo více hodin, musí počkat a užít vynechanou dávku v obvyklou dobu následující den a následně prodloužit užívání o jeden den za každou vynechanou dávku tak, aby v každém cyklu užil pět denních dávek.
- Pokud pacient po užití dávky zvrací, žádnou další dávku už daný den neužívá. Další dávku musí užít v obvyklou dobu a pak pokračovat podle obvyklého denního dávkování, aniž by léčebné období prodlužoval.

Úprava dávky

Monoterapie

Hematologické nežádoucí účinky

Pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $1,0 \times 10^9/l$ a trombocytů nižší než $50 \times 10^9/l$ při absenci aktivního onemocnění, další cyklus musí být odložen. Dále je nutno monitorovat krevní obraz, dokud ANC nestoupne alespoň na $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty na $50 \times 10^9/l$.

Při absenci aktivního onemocnění:

- Pokud dojde k hematologickému zotavení (ANC alespoň $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty alespoň $50 \times 10^9/l$) během 2 týdnů od posledního léčebného cyklu, léčba má pokračovat stejnou dávkou.
- Pokud k hematologickému zotavení (ANC alespoň $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty alespoň $50 \times 10^9/l$) během 2 týdnů od posledního léčebného cyklu nedojde:
 - léčbu je nutno odložit až o další 2 týdny, a zároveň
 - pacient musí první až čtvrtý den užít pouze sníženou dávku. Pokud myelosuprese přetrvává i po snížení dávky, je třeba zvážit další snížení dávky v pořadí uvedeném v tabulce 1.

- V dalších cyklech je dávku nutno zachovat nebo zvyšovat podle klinické indikace.

Pacienti s aktivním onemocněním mají absolvovat alespoň čtyři léčebné cykly.

Tab. 1: Doporučené snížení dávky přípravku Inaqovi při myelosupresi

Snížení dávky	Dávka
První	1 tableta jednou denně 1.–4. den
Druhé	1 tableta jednou denně 1.–3. den
Třetí	1 tableta jednou denně 1., 3. a 5. den

Perzistující těžkou neutropenií a febrilní neutropenií je nutno léčit podpůrnou léčbou (viz bod 4.4).

Nehematologické nežádoucí účinky

Při dále uvedených nehematologických nežádoucích účincích je nutno následující léčebné cykly odložit a po vyřešení pokračovat stejnou nebo sníženou dávkou:

- Sérový kreatinin 2 mg/dl nebo vyšší;
- Sérový bilirubin na dvojnásobku horní hranice normálu (ULN) nebo vyšší;
- Hladina alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) na dvojnásobku ULN nebo vyšší;
- Aktivní nebo nekontrolovaná infekce.

Úprava dávky u všech ostatních nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyššího se provádí podle směrnice zdravotnického zařízení.

V kombinaci s venetoklaxem

Počet krevních buněk je třeba často monitorovat až do vyřešení cytopenií. Úprava dávky a přerušení léčby z důvodu cytopenií závisí na stavu remise. 1. den dávkovacích cyklů přípravku Inaqovi by měl odpovídat 1. dni dávkování venetoklaxu. V 1. cyklu může být hodnocení odpovědi kostní dřeně provedeno již 22. den. Při absenci remise (blasty v kostní dřeni < 5 %) by se schéma dávkování přípravku Inaqovi nemělo odkládat.

Hematologické nežádoucí účinky

Před zahájením léčby přípravkem Inaqovi a před každým cyklem je nutné provést kompletní krevní obraz a sledovat jej, dokud se počet neutrofilů a krevních destiček nevrátí na stupeň 1 nebo 2 (viz bod 4.4).

- Pokud dojde k hematologickému zotavení (ANC nejméně $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty nejméně $50 \times 10^9/l$) během 2 týdnů od posledního léčebného cyklu, léčba bude pokračovat ve stejné dávce.
- Pokud nedojde k hematologickému zotavení (ANC nejméně $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty nejméně $50 \times 10^9/l$) během 2 týdnů od dosažení remise, musí být léčba přípravkem Inaqovi odložena až o další 2 týdny a je třeba zvážit snížení počtu dnů podávání přípravku Inaqovi na cyklus podle tabulky 2.

Tabulka 2: Doporučené snížení dávky přípravku Inaqovi z důvodu nežádoucích účinků

Snížení dávky	Dávka
První	1 tableta jednou denně 1. až 3. den
Druhé	1 tableta jednou denně 1., 3. a 5. den
Třetí	1 tableta jednou denně 1. a 3. den

Perzistentní závažnou neutropenií a febrilní neutropenií je třeba léčit podpůrnou léčbou (viz bod 4.4).

Úpravy dávky z důvodu hematologických nežádoucích účinků spojených s venetoklaxem musí být provedeny podle pokynů v SmPC venetoklaxu.

Nehematologické nežádoucí účinky

Pro cyklus 3 a dále jsou snížení dávky přípravku Inaqovi pro nehematologické nežádoucí účinky uvedena v tabulce 2.

Úpravy dávky u nehematologických nežádoucích účinků spojených s venetoklaxem musí být provedeny podle pokynů v SmPC venetoklaxu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Potřeba úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena. Vyskytne-li se zhoršení funkce jater, je nutno pacienty důkladně monitorovat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} (clearance kreatininu) ≥ 30 ml/min/1,73 m²) se nedoporučuje žádná úprava počáteční dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až 59 ml/min/1,73 m²) je vzhledem k vyššímu potenciálu nežádoucích účinků nutné zajistit monitorování. Přípravek Inaqovi nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 15 až 29 ml/min/1,73 m²) ani v konečném stadiu onemocnění ledvin ($Cl_{cr} < 15$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Inaqovi u pediatrické populace (mladší 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Monoterapie a v kombinaci s venetoklaxem

Přípravek Inaqovi je určen k perorálnímu podání. Tablety je nutno polykat celé a zapíjet je vodou, a to každý den přibližně ve stejnou dobu. Aby se předešlo riziku nedostatečné účinnosti, pacienti nesmí konzumovat jídlo 2 hodiny před a 2 hodiny po užití přípravku (viz bod 4.5).

Přípravek Inaqovi se nesmí kousat, drtit ani lámat, aby nedošlo ke kontaktu s kůží nebo uvolnění léčivé látky do ovzduší.

Přípravek Inaqovi je cytotoxický léčivý přípravek. Pokyny ke správné manipulaci a likvidaci viz bod 6.6.

V kombinaci s venetoklaxem

Inaqovi se nesmí užívat současně s venetoklaxem. Podávání přípravku Inaqovi a venetoklaxu musí být odděleno nejméně 2 hodinami, protože venetoklax se má užívat s jídlem. Další informace naleznete v SmPC pro venetoklax.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Při léčbě může dojít k fatální a závažné myelosupresi (viz bod 4.8).

Celkový krevní obraz musí být vyšetřen před zahájením léčby, před každým cyklem a dále podle klinické indikace ke sledování odpovědi a toxicity. K léčbě nebo profylaxi je podle potřeby nutné podávat růstové faktory a antibiotika. Další cyklus je nutno odložit a dále pokračovat se stejnou nebo sníženou dávkou podle doporučení (viz body 4.2 a 4.8). U pacientů je nutné zajistit sledování s ohledem na známky a příznaky infekce a v případě potřeby zajistit okamžitou léčbu.

Syndrom nádorového rozpadu

Další informace o pacientech užívajících venetoklax z důvodu rizika syndromu nádorového rozpadu (TLS) naleznete v SmPC venetoklaxu v bodech 4.2, 4.4 a 4.8.

Neutropenie

Podpůrnými opatřeními je u neutropenie profylaktické podání antibiotik a/nebo podpůrného růstového faktoru (např. G-CSF) podle směrnic zdravotnického zařízení. Situace, kdy je nutno přerušit podávání, jsou popsány v bodu 4.2.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených intravenózním decitabinem byly hlášeny případy intersticiálního plicního procesu – IPP (včetně plicní infiltrace způsobující pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie. Při akutním nástupu nebo nevysvětlitelném zhoršení plicních příznaků je nutno zajistit pečlivé vyšetření k vyloučení IPP. Pokud je zjištěn IPP, musí být zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo stanoveno. Při poruše funkce jater či výskytu známek a příznaků poruchy funkce jater je tento léčivý přípravek nutno podávat s opatrností. Jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby, před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo hodnoceno. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) je při podání tohoto léčivého přípravku nutná opatrnost. Testy na funkci ledvin musí být provedeny před zahájením léčby, před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční onemocnění

Pacienti s anamnézou závažného městnavého srdečního selhání nebo klinicky nestabilním srdečním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií, a proto u těchto pacientů nebyla bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku stanovena. Po registraci intravenózního decitabinu ((viz bod 4.8) byly hlášeny případy kardiomyopatie se srdeční dekompenzací, v některých případech po vysazení léčby, snížení dávky nebo korektivní léčbě reverzibilní). U pacientů, zvláště pacientů s onemocněním srdce v anamnéze, je nutno sledovat známky a příznaky srdečního selhání.

Diferenciační syndrom

V rámci sledování po registraci intravenózního decitabinu byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (také známého jako syndrom kyseliny retinové) (viz bod 4.8). Diferenciační syndrom může být fatální (viz bod 4.8). Při prvním výskytu příznaků nebo známek naznačujících diferenciační syndrom je nutno zvážit léčbu vysokými dávkami intravenózních kortikosteroidů a hemodynamické monitorování. V takovém případě je nutné léčbu přerušit až do vymizení potíží a při dalším pokračování se doporučuje opatrnost.

Podávání antiemetik

Během léčby se může objevit nauzea a zvracení. Před každou dávkou je třeba zvážit podání standardních antiemetik, aby se minimalizovala nauzea a zvracení.

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na Inaqovi

Decitabin a cedazuridin nejsou substráty ani inhibitory cytochromu P450 (CYP450); proto se neočekávají interakce s jeho inhibitory nebo induktory.

Inhibitory cytidindeaminázy

Decitabin je substrátem enzymu cytidindeaminázy (CDA), který metabolizuje decitabin a mění jej na neaktivní deaminovanou formu. Je třeba se vyvarovat podávání jiných inhibitorů CDA, protože současné podávání může vést ke zvýšené expozici decitabinu.

Účinek přípravku Inaqovi na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky metabolizované cytidindeaminázou

Cedazuridin je inhibitor CDA, takže zvyšuje expozici decitabinu po perorálním podání. Současné podávání přípravku Inaqovi s léčivými přípravky metabolizovanými CDA (tj. cytarabin, gemcitabin, azacitidin) může vést ke zvýšené systémové expozici a případně vyšší toxicitě těchto léčivých přípravků. Je třeba se vyvarovat současnému podávání přípravku Inaqovi s léčivými přípravky metabolizovanými primárně CDA.

Jídlo

Bylo prokázáno, že se celková expozice decitabinu snižuje při podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií nebo nízkotučným a nízkokalorickým jídlem (viz bod 4.2 a bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu decitabinu (viz bod 5.3) ženy ve fertilním věku musejí používat účinná antikoncepční opatření a zabránit otěhotnění během léčby přípravkem Inaqovi a 6 měsíců po ukončení léčby. Muži mají používat účinná antikoncepční opatření a být poučeni, že při léčbě přípravkem Inaqovi a 3 měsíce po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 5.3).

Používání decitabinu a cedazuridinu s hormonální antikoncepcí nebylo hodnoceno.

Těhotenství

Údaje o podávání decitabinu a cedazuridinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Na základě výsledků studií embryofetální toxicity na zvířatech (viz bod 5.3) může přípravek Inaqovi při podávání těhotným ženám poškozovat plod.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Inaqovi se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Před zahájením léčby se má u všech žen ve fertilním věku provést těhotenský test. Používá-li se Inaqovi během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby tímto léčivým přípravkem, je nutno ji upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se decitabin, cedazuridin, nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Podávání Inaqovi je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Žádné údaje o vlivu decitabinu a cedazuridinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích toxicity s opakovanými dávkami u myši byla pozorována ovariální a testikulární toxicita, včetně mutagenity. Léčba může způsobit infertilitu; je proto vhodné se před jejím zahájením poradit o možném zmrazení spermatu u mužů či vajíček u žen ve fertilním věku. Výše uvedené pokyny zvažte před zahájením léčby nebo plánováním těhotenství (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Inaqovi má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že se u nich během léčby mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako anemie. Proto se má dbát opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Bezpečnost přípravku Inaqovi byla ověřována v jedné studii fáze 3 (ASTX727-02-EU), kde byl léčivý přípravek podáván 80 pacientům s AML v monoterapii a ve studii fáze 1/2 (ASTX727-07), kde 189 pacientů s AML dostávalo přípravek Inaqovi v kombinaci s venetoklaxem. Celkový bezpečnostní profil přípravku Inaqovi je popsán dále a odpovídá také známému bezpečnostnímu profilu intravenózního decitabinu.

Mezi léčeným pacienty ve studiích ASTX727-02-EU a ASTX727-07 byly nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) dosahující i stupně ≥ 3 trombocytopenie (ASTX727-02-EU) a febrilní neutropenie (ASTX727-07).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly febrilní neutropenie, sepse a pneumonie.

K úmrtí během léčby došlo u 24 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k úmrtí byly pneumonie (8 %), sepse (3 %) a krvácení do centrálního nervového systému při trombocytopenii (3 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Hodnocení bezpečnosti nežádoucích účinků je z velké části založeno na zkušenostech s přípravkem Dacogen u pacientů s AML. Bezpečnost přípravku Inaqovi u dospělých pacientů byla hodnocena v bezpečnostní populaci s pacienty s AML z jedné studie fáze 3 (ASTX727-02-EU, $n = 80$) a studie fáze 1/2 s přípravkem Inaqovi v kombinaci s venetoklaxem (ASTX727-07, $n = 189$).

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky přípravku Inaqovi u pacientů s monoterapií AML ($n = 80$) nebo s kombinovanou terapií s venetoklaxem ($n = 189$) nebo intravenózního decitabinu, řazené podle tříd orgánových systémů (SOC) a terminologie MedDRA. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti a následně podle klesající závažnosti. Kategorie četnosti nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 000/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Inaqovi, Inaqovi v kombinaci venetoklaxem nebo při intravenózní léčbě decitabinem u pacientů s AML

SOC podle MedDRA	Termín MedDRA ^a	Monoterapie AML ($n=80$), kombinovaná léčba AML ($n=189$) nebo i.v. decitabin	
		Všechny stupně podle CTCAE Frekvence	Stupeň 3–4 podle CTCAE Frekvence
Infekce a infestace	Všechny ostatní infekce (virové, bakteriální, plísňové) ^b	Velmi časté	Velmi časté
	Zápal plic	Velmi časté	Velmi časté
	Sepse ^c	Velmi časté	Časté
	Infekce močových cest ^d	Velmi časté	Časté
	Sinusitida (včetně plísní a bakterií ^e)	Časté ^e	Časté ^e
	Leukopenie ^f	Velmi časté	Velmi časté

SOC podle MedDRA	Termín MedDRA ^a	Monoterapie AML (n=80), kombinovaná léčba AML (n=189) nebo i.v. decitabin	
		Všechny stupně podle CTCAE Frekvence	Stupeň 3–4 podle CTCAE Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^{f,g}	Velmi časté	Velmi časté
	Anémie ^f	Velmi časté	Velmi časté
	Neutropenie ^f	Velmi časté	Velmi časté
	Febrilní neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
	Pancytopenie ^h	Méně časté ^h	Méně časté ^h
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Syndrom diferenciaci ⁱ	Není známo	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie ^f	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté	Časté
Srdeční poruchy	Kardiomyopatie ^j	Méně časté ^j	Méně časté ^j
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Časté	Časté
	Intersticiální plicní onemocnění	Není známo	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida ^k	Velmi časté	Časté
	Nevolnost	Velmi časté	Méně časté
	Průjem ^l	Velmi časté	Časté ^l
	Zvracení ^l	Velmi časté	Časté ^l
	Neutropenická kolitida ^m	Časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená aspartátaminotransferáza ^f	Velmi časté	Časté
	Zvýšení alaninaminotransferázy ^f	Velmi časté	Časté
	Zvýšení alkalické fosfatázy ^f	Velmi časté	Časté
	Zvýšení bilirubinu ^f	Velmi časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom) ⁿ	Méně časté ⁿ	Neuplatňuje se ^o

SOC podle MedDRA	Termín MedDRA ^a	Monoterapie AML (n=80), kombinovaná léčba AML (n=189) nebo i.v. decitabin	
		Všechny stupně podle CTCAE Frekvence	Stupeň 3–4 podle CTCAE Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté	Časté

^a Kategorie četnosti nežádoucích účinků vycházejí z doporučení CIOMS III

^b Mezi nejčastěji pozorované patří anální absces, anorektální infekce, bakteriémie, celulitida, infekce způsobená herpetickými viry kandidóza, infekce kůže, infekce způsobená virem varicella zoster

^c Mezi nejčastěji pozorované patří sepse, septický šok, diseminovaná kandidiáza, urosepse

^d Mezi nejčastěji pozorované patří bakteriurie, cystitida, infekce močových cest

^e Bakteriální sinusitida nebyla v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorována, sinusitida (nespecifikovaný původce) byla však zjištěna v klinických studiích s i.v. decitabinem s frekvencí časté

^f Na základě výsledků laboratorních testů

^g Trombocytopenie může vést ke krvácení a hemoragickým reakcím, a to i fatálním

^h Pancytopenie, včetně fatálních příhod, nebyla v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorována, byla však zjištěna v klinických studiích s i.v. decitabinem s frekvencí méně časté

ⁱ Diferenční syndrom a intersticiální plicní proces nebyly v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorovány, byly však zjištěny při použití i.v. decitabinu po registraci přípravku

^j Kardiomyopatie nebyla v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorována, byla však zjištěna v klinických studiích s i.v. decitabinem s frekvencí méně časté

^k Mezi nejčastěji pozorované aftózní vřed, glositida, stomatitida, vřed jazyka

^l Průjem a zvracení 3.-4. stupně nebyly v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorovány, byly však zjištěny v klinických studiích s i.v. decitabinem s frekvencí časté

^m Cécitida (včetně fatálních příhod) nebyla v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorována, byla však zjištěna při použití i.v. decitabinu po registraci přípravku

ⁿ Akutní febrilní neutrofilní dermatóza nebyla v klinické studii s přípravkem Inaqovi pozorována, byla však zjištěna (ve všech stupních) v klinických studiích s i.v. decitabinem s frekvencí méně časté

^o Neuplatňuje se (3.-4. stupeň): Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován u přípravku Inaqovi ani u i.v. decitabinu v klinických studiích ani po registraci přípravku

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené hematologické nežádoucí účinky spojené s léčbou byly leukopenie, trombocytopenie, anémie, neutropenie a febrilní neutropenie. Tyto nežádoucí účinky jsou projevy myelosuprese a mohou se projevit formou pancytopenie.

U léčených pacientů byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s krvácením, např. gastrointestinální hemoragie a cerebrální hemoragie v souvislosti s těžkou trombocytopenií. Krvácení může také nastat z očí, kůže a sliznic (z úst a anorektální oblasti).

Hematologické nežádoucí účinky se zvládají rutinním monitorováním kompletního krevního obrazu a včasným zavedením podpůrných opatření. Podpůrná opatření zahrnují profylaktické podání antibiotik a/nebo podpůrného růstového faktoru (např. G-CSF) u neutropenie a transfuze u anémie nebo trombocytopenie podle příslušných doporučení. Situace, kdy je nutno podávání přerušit, jsou popsány v bodu 4.2.

Nežádoucí účinky infekce a infestace

U léčených pacientů byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s infekcí s potenciálně fatálními následky, jako septický šok, sepse, pneumonie a jiné infekce (virové, bakteriální a mykotické).

Gastrointestinální poruchy

Během léčby byly hlášeny výskyty enterokolitidy včetně neutropenické kolitidy. Enterokolitida může vést k septickým komplikacím a může být spojena s fatálními následky.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených intravenózním decitabinem byly hlášeny případy intersticiálního plicního procesu (včetně plicních infiltrací způsobujících pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie.

Diferenciační syndrom

U pacientů léčených intravenózním decitabinem byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (syndromu kyseliny retinové). Diferenciační syndrom může být fatální a příznaky a klinické nálezy zahrnují respirační tíseň, plicní infiltráty, horečku, vyrážku, plicní edém, periferní edém, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, pleurální výpotky, perikardiální výpotky, hypotenzi a renální dysfunkci. Diferenciační syndrom se může objevit se souběžnou leukocytózou nebo bez ní. Může se také objevit syndrom kapilárního úniku a koagulopatie (viz bod 4.4).

Další zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Z pacientů v klinických studiích fáze 3 a fáze 1/2 užívajících přípravek Inaqovi bylo 39 % a 28 % mladších 75 let a 61 % a 72 % bylo ve věku 75 let a starších. Pokud jde o bezpečnost nebo účinnost přípravku, mezi pacienty nad 75 let a mladšími pacienty nebyly zjištěny zásadní rozdíly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zmámky a příznaky

Předávkování může způsobit zvýšenou myelosupresi a infekce související s neutropenií, např. pneumonii a sepsi.

Léčba

K léčbě předávkování tímto léčivým přípravkem není známo žádné antidotum. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, analoga pyrimidinu; inhibitor cytidindeaminázy; ATC kód: L01BC58.

Mechanismus účinku

Decitabin je nukleosidový metabolický inhibitor, který podle všeho antineoplastické účinky získává po své fosforylaci a přímém začlenění do DNA; následně inhibuje DNA methyltransferázu, což způsobuje hypomethylaci DNA, postihuje buněčnou diferenciaci a případně způsobuje apoptózu. Decitabinem indukovaná hypomethylace v nádorových buňkách může obnovit normální funkci genů, které jsou rozhodující pro kontrolu buněčné diferenciaci a proliferace. V rychle se dělících buňkách může být cytotoxicita decitabinu také důsledkem kovalentních aduktů vznikajících mezi DNA methyltransferázou a decitabinem začleněnými do DNA.

Cytidindeamináza (CDA) je enzym, který je zodpovědný za degradaci nukleosidů cytidinu, včetně decitabinu, který je jeho analogem. Vysoké hladiny CDA v gastrointestinálním traktu a játrech způsobují rychlou degradaci těchto nukleotidů a snižují jejich biologickou dostupnost po perorálním podání. Cedazuridin CDA inhibuje. Současné perorální podání cedazuridinu blokuje metabolismus prvního průchodu decitabinu ve střevě a játrech, který CDA jinak způsobuje, a zvyšuje tak systémovou expozici tomuto přípravku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie

Přípravek Inaqovi byl hodnocen v otevřené, randomizované, dvoucyklové a dvousekvenční studii fáze 3 s překřížením (ASTX727-02-EU, NCT03306264), již se účastnili dospělí pacienti s *de novo* nebo sekundární AML podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO), nevhodní pro standardní indukční chemoterapii. Celkem 89 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 do skupin léčených přípravkem Inaqovi (35 mg decitabinu a 100 mg cedazuridinu) perorálně v 1. cyklu a decitabinem (20 mg/m²) intravenózně v 2. cyklu (n = 44), nebo v obrácené sekvenci (n = 45). Inaqovi i intravenózní decitabin byly podávány jednou denně 1. až 5. den 28denního cyklu. Od 3. cyklu dostávali všichni pacienti přípravek Inaqovi, a to perorálně jednou denně 1. až 5. den každého 28denního cyklu až do progresu onemocnění, úmrtí nebo nepřijatelné toxicity. Dva z randomizovaných pacientů neabsolvovali žádnou hodnocenou léčbu a patnáct bylo léčeno pouze v 1. cyklu: 8 s přípravkem Inaqovi a 7 s intravenózním decitabinem.

Medián doby léčby činil 5 měsíců (rozsah 0–18 měsíců).

Demografické a další vstupní parametry onemocnění jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Demografické a vstupní parametry onemocnění (fáze 3)

Parametr	Fáze 3 Inaqovi (n = 89)
Věk (let)	
Medián (min., max.)	78 (61, 92)
Pohlaví (%)	
Muž	54 (60,7)

Parametr	Fáze 3 Inaqovi (n = 89)
Žena	35 (39,3)
Výkonnostní stav podle ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Kategorie onemocnění (%)	
<i>De novo</i> AML	57 (64,0)
Sekundární AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Jiné předchozí hematologické onemocnění	7 (7,9)
AML související s terapií	7 (7,9)
Předchozí léčba HMA (%)	
Předchozí léčba azacitidinem	2 (2,2)
Závislost na transfuzích^a (%)	
Závislost na transfuzích erytrocytů	37 (41,6)
Závislost na transfuzích trombocytů	14 (15,7)

^a Podány ≥ 2 transfuzní jednotky během 56 dnů od prvního dne hodnocené léčby.

AML = akutní myeloidní leukémie; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HMA = hypomethylační činidlo; MDS = myelodysplastický syndrom; RBC = erytrocyty.

Primárním ukazatelem této studie fáze 3 byla 5denní kumulativní AUC decitabinu, resp. její rozdíl mezi přípravkem Inaqovi a intravenózním decitabinem. Expozice $AUC_{0-24\text{ h}}$ u přípravku Inaqovi odpovídala hodnotám intravenózní infuze decitabinu v dávce 20 mg/m² (viz bod 5.2).

Sekundární cílové parametry účinnosti byly úplná odpověď (CR) a míra zbavení se závislosti na transfuzi. Popisné souhrny účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s AML ve studii ASTX727-02-EU AML (fáze 3)

Cílové parametry v oblasti účinnosti	Inaqovi (n = 89)
Úplná odpověď (%) [95% interval spolehlivosti]	21 [13,4, 31,3]
Medián trvání CR* – měsíce [95 % CI]	5,8 [3,3, NE]
Medián doby do CR – měsíce [rozmezí]	3,0 [1,8, 7,4]
Celková odpověď [†] (%) [95 % CI]	32 [22,0, 42,2]

* Od začátku CR do relapsu nebo úmrtí

[†] Do OR se počítali pacienti s nejlepší odpovědí CR, CRi a PR

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; NE = nehodnotitelné; OR = celková odpověď; PR = částečná odpověď.

Pacient byl považován za nezávislého na transfuzích, pokud po léčbě nepotřeboval transfuzi erytrocytů či trombocytů po ≥ 56 po sobě jdoucích dnech. Z celkového počtu 41 pacientů (z 87 léčených) závislých na transfuzích erytrocytů nebo trombocytů se 14 (34 %) této závislosti zbavilo na jakékoli 56denní období po zahájení léčby. Ze 46 pacientů, kteří byli na začátku studie nezávislí na transfuzi erytrocytů i trombocytů, zůstalo nezávislých na transfuzi během jakéhokoli 56denního období po zahájení léčby 12 (26 %).

V kombinaci s venetoklaxem

Inaqovi v kombinaci s venetoklaxem byl hodnocen ve studii ASTX727-07 fáze 2, části B, jednoramenné, otevřené, intervenční studii, která zahrnovala 101 léčených dospělých pacientů s nově diagnostikovanou

AML ve věku 75 let nebo starších, nebo s komorbiditami, které znemožnily použití intenzivní indukční chemoterapie na základě alespoň jednoho z následujících kritérií: výchozí stav výkonnosti podle ECOG 2–3, závažná srdeční porucha nebo plicní komorbidita, středně závažná porucha funkce jater, CLcr ≥ 30 ml/min až < 45 ml/min nebo jiná komorbidita.

Pacienti dostávali přípravek Inaqovi perorálně jednou denně 1. až 5. den každého cyklu a venetoklax jednou denně následovně: 100 mg 1. den 1. cyklu, 200 mg 2. den 1. cyklu, 400 mg 3. až 28. den 1. cyklu a 400 mg 1. až 28. den 2. cyklu a následujících cyklů v každém 28 denním cyklu až do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Hodnocení kostní dřeně byla, s minimálními výjimkami, prováděna během 7denního okna před 1. dnem léčebného cyklu a včetně tohoto 1. dne, aby se určila odpověď na léčbu a řídilo se rozhodnutí o dávkování hodnocené léčby. U pacientů, u nichž bylo zjištěno, že jsou v remisi, bylo povoleno zpoždění dávky a/nebo snížení dávky v případě neutropenie nebo trombocytopenie stupně 4 a také u nehematologických toxicit stupně 3 nebo 4.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění pro studii ASTX727-07, část B

Charakteristika	INAQOVI+VEN n=101
Věk (roky)	
Medián (min., max.)	78 (63, 88)
Pohlaví (%)	
Muži	60
Ženy	40
Skóre výkonnosti ECOG (%)	
0-1	78
2	19
3	3
Diagnóza, n (%)	
AML s recidivujícími genetickými abnormalitami	14 (13,9)
AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií	57 (56,4)
AML, související s léčbou	7 (6,9)
AML, jinak nespecifikováno	23 (22,8)

Primárním cílovým parametrem ve fázi 2, část B, byla CR podle hodnocení zkoušejícího. Medián doby sledování byl 11,2 měsíce (rozmezí: 0,3 až 17,5 měsíce). Medián trvání léčby přípravkem Inaqovi byl 5,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 17,2 měsíce) a medián trvání léčby venetoklaxem byl 5,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 17,2 měsíce).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti u pacientů s AML (studie ASTX727-07 část B)

Cílové parametry účinnosti	INAQOVI+VEN (n=101)
Míra odpovědi CR, n (%) (95% IS)*	47 (46,5) (36,5, 56,7)
Doba trvání odpovědi†‡ Medián DoR (CR) (měsíce) (95% IS)	NR (NR, NR)
Doba do odpovědi podle zkoušejících (všichni respondéři) Doba do odpovědi (měsíce) Medián Min., max.	CR (n=47) 2,37 0,7, 15,3

Zkratky: IS = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; DoR = doba trvání odpovědi; NR = nebylo dosaženo
CR byla hodnocena na základě kritérií European LeukemiaNet (ELN) z roku 2017 (Döhner et al 2017)

* Odhad pomocí Clopper-Pearsonovy metody

† Definováno jako doba od první CR do progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve

‡ Odhad pomocí Kaplanovy-Meierovy metody

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Inaqovi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry decitabinu a cedazuridinu byly hodnoceny podáním přípravku Inaqovi v doporučené dávce pacientům s myelodysplastickým syndromem (MDS), chronickou myelomonocytární leukémií (CMML) a AML.

AUC decitabinu ekvivalentní expozicím dosaženým intravenózní infuzí této látky v dávce 20 mg/m² bylo dosaženo při doporučené dávce přípravku Inaqovi po dobu 5 po sobě jdoucích dnů. Geometrický průměr celkové AUC_{0-24 h} decitabinu za 5 dní přípravku Inaqovi činil 99 % hodnoty intravenózního decitabinu při MDS/CMML a 100 % při AML (90% interval spolehlivosti činil 93 a 106 % u MDS/CMML, 91 %, a 109 % u AML).

Cirkulující plazmatické koncentrace v ustáleném stavu (dosaženém po druhé dávce) činily typicky 1,8násobek plazmatických koncentrací decitabinu a a 1,1násobek u cedazuridinu první den.

V MDS populaci (nejvyšší dostupný počet pacientů; údaje z AML byly podobné) byla průměrná AUC_{0-24 h} expozice decitabinu v rovnovážném stavu 189 (CV 55 %) ng×h/ml a C_{max} 145 (CV 55 %) ng/ml. Průměrná AUC_{0-24 h} expozice cedazuridinu v rovnovážném stavu (2. den) byla 3 290 (CV 45 %) ng×h/ml a C_{max} byla 349 (CV 49 %) ng/ml.

Expozice decitabinu při současném podávání přípravku Inaqovi s venetoklaxem (studie ASTX727-07) byly srovnatelné s monoterapií přípravkem Inaqovi.

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Inaqovi byl medián doby do dosažení maximální koncentrace ($t_{\max}$) v rovnovážném stavu 3 hodiny (rozmezí: 0,5 až 7,9) u cedazuridinu a 1 hodinu (rozmezí: 0,3 až 3) u decitabinu. Současné podávání s cedazuridinem zvýšilo relativní biologickou dostupnost decitabinu po perorálním podání k dosažení systémových expozičních AUC pozorovaných při intravenózním podání této látky. Biologická dostupnost cedazuridinu byla 20,7 % (rozmezí: 12,7 % až 25,6 %).

Systémová expozice cedazuridinu nebyla významně ovlivněna jídlem. Potraviny s vysokým obsahem kalorií/vysokým obsahem tuku snížily AUC₀₋₂₄ decitabinu o 50 % a $C_{\max}$ o 70 %; nízkokalorická/nízkotučná jídla snížila AUC₀₋₂₄ o 40 % a $C_{\max}$ o 45 %. Proto má být přípravek Inaqovi podáván nalačno, na prázdný žaludek, přičemž 2 hodiny před a po podání tablety přípravku Inaqovi nesmí být přijímána žádná strava (viz bod 4.2).

Distribuce

Decitabin

Decitabin se přibližně z 5 % váže na proteiny lidské plazmy *in vitro*. Geometrický průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu v ustáleném stavu činí přibližně 417 l (54 %).

Cedazuridin

Cedazuridin se přibližně z 35 % váže na proteiny lidské plazmy *in vitro*. Geometrický průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu cedazuridinu je 296 l (51 %).

Biotransformace

Decitabin

Decitabin je metabolizován především deaminací cytidindeaminázami a také fyziologickou degradací za fyziologických podmínek.

Cedazuridin

Primární metabolickou cestou pro cedazuridin je konverze na jeho epimer fyziologickou konverzí při preabsorpci v zažívacím traktu.

Eliminace

Decitabin

Po jednorázové perorální dávce přípravku Inaqovi byl průměrný (CV %) terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) decitabinu 1,2 hodiny (23 %). Zdánlivá perorální clearance (CL/F) byla v ustáleném stavu 197 l/h. Hlavní cestou eliminace decitabinu je metabolická – degradace. Metabolity a produkty rozkladu se vylučují hlavně ledvinami.

Cedazuridin

Po jednorázové perorální dávce přípravku Inaqovi byla průměrná (CV %) $t_{1/2}$ cedazuridinu 6,3 (18 %) hodiny. Střední (CV%) zdánlivá perorální clearance (CL/F) byla v ustáleném stavu 25,6 l/h (159 %).

Hlavními cestami eliminace cedazuridinu jsou ledviny a je vylučován v původní formě a po konverzi na jeho epimer. Po jednorázové perorální dávce 100 mg radioaktivně značeného cedazuridinu bylo 46 % podané dávky nalezeno v moči (z toho 17,1 % beze změny) a 51 % ve stolici.

Linearita/nelinearita

U decitabinu v kombinaci se 100 mg cedazuridinu bylo pozorováno zvýšení maximálních koncentrací (C_{max}) a AUC přibližně úměrné dávce, a to v celém podávaném rozmezí decitabinu (20–40 mg).

Expozice cedazuridinu při hodnocených dávkách od 40 mg do 100 mg jednou denně byla dávce úměrná.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost a plocha povrchu těla neměly po podání přípravku Inaqovi klinicky relevantní vliv na farmakokinetické parametry decitabinu ani cedazuridinu.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika decitabinu a cedazuridinu nebyla formálně hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Do klinických studií byli zařazeni pacienti s normální ($n = 65$), stejně jako s lehkou ($n = 129$) a středně těžkou ($n = 103$) poruchou funkce ledvin. Porucha funkce ledvin zvyšuje expozici cedazuridinu (protože se mateřská látka primárně vylučuje ledvinami) a potenciálně také decitabinu (jeho metabolismus je utlumen v důsledku zvýšené expozice cedazuridinu). Decitabin je z větší části metabolizován a ledvinami se nevylučuje v původní formě. Do studií byli zařazeni pouze tři pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin a žádný v konečném stádiu onemocnění ledvin. Viz také body 4.2 a 4.4.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika decitabinu a cedazuridinu nebyla formálně hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater. Do klinických studií bylo zařazeno velmi málo pacientů s poruchou funkce jater. Velké vlivy poruchy funkce jater na expozici decitabinu nebo cedazuridinu se neočekávají, protože cedazuridin není v játrech metabolizován a decitabin je metabolizován cytidindeaminázou, která je přítomna v několika tkáních.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita, mutagenita a porucha fertility

Studie kancerogenity s decitabinem, cedazuridinem nebo jejich kombinací nebyly provedeny.

Decitabin měl mutagenní účinky ve studiích *in vitro* a *in vivo*. U myši, kterým byl podáván decitabin, tato látka zvýšila frekvenci mutací v buňkách myšního lymfomu L5178Y; mutace dále vznikaly v transgenu *Escherichia coli* lac-I v DNA buněk tlustého střeva. Decitabin způsobil přeskupení v chromozomech u larev octomilek.

Cedazuridin měl mutagenní účinky v testu reverzních bakteriálních mutací (Amesův test) a genotoxické ve studii chromozomálních aberací *in vitro* na lidských lymfocytech. Cedazuridin nevykázal genotoxické účinky ve třech *in vivo* studiích: u myších mikrojader, v kometovém testu a testu Pig-A.

Studie fertility a toxicity po opakovaných dávkách na zvířatech ukázaly nepříznivé účinky na reprodukční funkci a fertilitu.

U samců myši, kterým byly podávány intraperitoneální injekce 0,15, 0,3 nebo 0,45 mg decitabinu na m² (přibližně 0,3 % až 1 % doporučené klinické dávky) 3krát týdně po 7 týdnů, při dávkách $\geq 0,3$ mg/m² klesla hmotnost varlat a objevila se u nich abnormální histologie a významný pokles počtu spermií. U samic spárených se samci ošetřovanými $\geq 0,3$ mg decitabinu/m² poklesla míra zabřeznutí a výrazně stoupl počet preimplantačních ztrát plodu.

Decitabin byl podáván perorálně samcům potkanů v dávce 0,75, 2,5 nebo 7,5 mg/kg/den v režimu pět dní podávání a 23 dní přestávka, a to po celkovou dobu 90 dnů. Při dávkách $\geq 0,75$ mg/kg (přibližně $\geq 3 \times$ expozice u pacientů při doporučené klinické dávce podle AUC) se projevila nízká hmotnost varlat a nadvarlat, abnormální histologie a snížený počet spermií.

Cedazuridin byl podáván perorálně samcům a samicím myši v dávce 100, 300 nebo 1 000 mg/kg/den v režimu 7 dní podávání a 21 dní přestávka, a to po celkovou dobu 91 dnů. Nežádoucí účinky – abnormální histologie varlat, nadvarlete a vaječníků a snížený počet spermií – byly pozorovány při dávce 1 000 mg/kg (přibližně 108násobek expozice u pacientů při doporučené klinické dávce). Po třech týdnech bez podávání došlo k reverzi účinku.

Teratogenní účinky

Podklady z literatury naznačují, že decitabin má kancerogenní potenciál. Dostupné údaje z *in vitro* a *in vivo* studií dostatečně prokazují, že decitabin má genotoxický potenciál. Údaje z literatury také ukazují, že decitabin má nežádoucí účinky na všechny aspekty reprodukčního cyklu, včetně fertility, embryofetálního vývoje a postnatálního vývoje. Studie toxicity ve více cyklech s opakovanou dávkou u potkanů a králíků ukazují, že primární toxicitou byla myelosuprese, včetně účinků na kostní dřeň, která byla po ukončení léčby reverzibilní. Byl pozorován také výskyt gastrointestinální toxicity a u samců testikulární atrofie, která se během plánovaného regeneračního období nezlepšila.

Decitabin podaný novorozeným/mladým potkanům vykázal srovnatelný profil celkové toxicity jako u starších potkanů. Při léčbě novorozených/mladých potkanů dávkami vyvolávajícími myelosupresi nebyly neurobehaviorální vývoj a reprodukční kapacita ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
hypromelóza (E 464)
sodná sůl kroskarmelózy (E 466)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva

polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
mastek (E 553b)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 potahovaných tablet v PVC/Al blistrech (třívrstvá fólie hliník-plast, tvarovatelná za studena).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace s potahovanými tabletami Inaqovi

Při zacházení s potahovanými tabletami přípravku Inaqovi je třeba dodržovat pokyny pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky podle zavedených místních doporučení a/nebo předpisů.

Pokud je vnější obal tablety neporušený, při manipulaci s potahovanými tabletami Inaqovi nehrozí žádné riziko.

Potahované tablety přípravku Inaqovi se nesmí drtit ani dělit.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny k likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1756/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Skyepharma Production S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Francie

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Itálie

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inaqovi 35 mg/100 mg potahované tablety
decitabin/cedazuridin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 35 mg decitabinu a 100 mg cedazuridinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
5 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte celé. Tablety nekousejte, nedrťte ani nelámejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek je cytotoxický.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1756/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Inaqovi 35 mg/100 mg tablety
decitabine/cedazuridine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Inaqovi 35 mg/100 mg potahované tablety

decitabin/cedazuridin
(decitabine/cedazuridine)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Inaqovi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Inaqovi užívat
3. Jak se Inaqovi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Inaqovi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Inaqovi a k čemu se používá

Co je Inaqovi

Inaqovi je přípravek k léčbě nádorových onemocnění. Obsahuje léčivé látky decitabin a cedazuridin.

K čemu se Inaqovi používá

Inaqovi se používá samostatně nebo v kombinaci s jiným lékem obsahujícím léčivou látku venetoklax k léčbě akutní myeloidní leukémie (AML) u dospělých, pokud není chemoterapie vhodná. Inaqovi Vám bude podán, když Vám bude poprvé diagnostikována (zjištěna) AML.

AML je nádorové onemocnění postihující bílé krvinky zvané myeloidní buňky. Při této nemoci se myeloidní buňky množí a jejich počet v kostní dřeni a krvi velmi rychle roste.

Jak Inaqovi působí

Přípravek Inaqovi obsahuje dvě léčivé látky, které působí různými způsoby. Decitabin zastavuje růst nádorových buněk a tyto buňky zabíjí. Cedazuridin na nádorové buňky nemá přímý vliv, ale brání v rozpadu decitabinu. To zvyšuje množství decitabinu, který je v těle k dispozici, a pomáhá tak zvýšit jeho účinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Inaqovi užívat

Neužívejte přípravek Inaqovi

- Jestliže jste alergický(á) na decitabin, cedazuridin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte (viz také bod 2, Kojení).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Inaqovi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte plicní problémy;
- máte potíže s játry;
- máte potíže s ledvinami;
- máte problémy se srdcem.

Myelosuprese a tzv. diferenciační syndrom

Přípravek Inaqovi může způsobit závažnou myelosupresi (stav, kdy kostní dřeň nemůže vytvářet dostatek krvinek) nebo závažnou imunitní reakci, tzv. diferenciační syndrom. Obě tyto komplikace mohou vést k úmrtí.

Pokud zaznamenáte jakékoli známky a příznaky uvedené v bodě bodě 4, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů užívajících přípravek Inaqovi v kombinaci s venetoklaxem existuje riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS). Další informace naleznete v příbalové informaci k vašemu venetoklaxu.

Kardiovaskulární onemocnění

Poraďte se se svým lékařem, pokud máte v anamnéze problémy se srdcem, abyste mohl(a) být sledován(a) s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání.

Vyšetření krve

Během léčby podstoupíte několik krevních testů, a to před zahájením léčby přípravkem Inaqovi, na začátku každého léčebného cyklu nebo při jakýchkoli známkách myelosuprese. Tyto testy budou ověřovat, zda:

- máte dostatek krvinek, a
- játra a ledviny správně fungují.

Váš lékař může podání přípravku Inaqovi odložit nebo upravit jeho dávku. Může Vám také podat další léky, které pomáhají předcházet infekcím.

Děti a dospívající

Děti a dospívající do 18 let nesmí Inaqovi užívat. U této věkové skupiny nebyl tento přípravek hodnocen.

Další léčivé přípravky a Inaqovi

Než začnete užívat přípravek Inaqovi, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Inaqovi může mít vliv na působení jiných léčivých přípravků, zejména pokud užíváte některé z těchto přípravků:

- cytarabin, gemcitabin nebo azacitidin apod. k léčbě nádorových onemocnění.

Těhotenství, antikoncepce, kojení a plodnost

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během těhotenství byste neměla užívat přípravek Inaqovi, protože by mohl poškodit nenarozené dítě. Pokud jste žena, která může otěhotnět, před zahájením léčby přípravkem Inaqovi se doporučuje provést těhotenský test.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Inaqovi a 6 měsíců po jeho poslední dávce.

Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Inaqovi a 3 měsíce po jeho poslední dávce.

O nejúčinnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.

Kojení

Během léčby přípravkem Inaqovi nekojte. Není totiž známo, zda přípravek Inaqovi přechází do mateřského mléka a zda by mohl poškodit Vaše dítě.

Plodnost u mužů a žen

Přípravek Inaqovi může mít negativní vliv na plodnost a není známo, zda je tento účinek trvalý. Pokud máte jakékoli obavy, nebo pokud si budete chtít uchovat spermie nebo zamrazit vajíčka před zahájením léčby, poraďte se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Inaqovi může ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat nástroje nebo stroje. Pokud po užití tohoto přípravku cítíte únavu nebo závratě, neříďte dopravní prostředky, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Inaqovi obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Inaqovi užívá

Tento léčivý přípravek Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s používáním přípravků k léčbě nádorových onemocnění. Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je 1 tableta užívaná jednou denně po dobu prvních 5 dnů léčebného cyklu. Poté tento přípravek 23 dní nebudete užívat. Jeden léčebný cyklus trvá 28 dní.

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou, a to každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Tablety nekousejte, nedrťte ani nelámejte, aby nedošlo ke kontaktu s kůží nebo uvolnění prášku do vzduchu.
- Užívání přípravku Inaqovi při jídle může snižovat jeho účinnost, proto je nutné ho užívat bez jídla, tj. nejméně 2 hodiny před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.
- Pokud užíváte Inaqovi i venetoklax jako léčbu AML, neužívejte je současně, protože venetoklax se má užívat s jídlem. U venetoklaxu se řiďte pokyny uvedenými v příbalové informaci venetoklaxu.

Inaqovi se obvykle užívá nejméně po dobu 4 cyklů. Lékař bude provádět pravidelné krevní testy k ověření, jaká je Vaše odpověď na léčbu. Podle odpovědi na léčbu může některou dávku odložit či upravit počet cyklů.

Pokud zvracíte

Pokud po užití dávky dojde ke zvracení, neužívejte ten den další dávku; vezměte si ji až další den v obvyklý čas.

Lékař Vám může předepsat další přípravky, které budete užívat před každou dávkou přípravku Inaqovi, aby u Vás během léčby nedocházelo k pocitu na zvracení nebo zvracení.

Jestliže jste užil(a) více Inaqovi, než jste měl(a)

Předávkování může vést k myelosupresi (útlum kostní dřeně), sepsi (otrava krve) nebo pneumonii (zápal plic) (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky). Jestliže jste užil(a) více přípravku Inaqovi, než jste měl(a), vyhledejte rychlou lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Inaqovi

Pokud vynecháte dávku do 12 hodin od obvyklé doby užití, užijte ji co nejdříve a následně pokračujte podle obvyklého denního dávkování.

Pokud vynecháte dávku o 12 nebo více hodin: neužívejte dávku a užijte další dávku v obvyklou dobu následující den. Užívání prodloužíte o jeden den za každou vynechanou dávku. Ujistěte se, že jste dokončil(a) celkem 5 denních dávek v každém cyklu.

Pokud přestanete užívat přípravek Inaqovi

Pokud přestanete užívat tento lék, nádorové onemocnění již nemusí být nadále pod kontrolou a příznaky související s tímto onemocněním se mohou znovu objevit. Proto byste měl(a) přestat tento lék užívat pouze tehdy, když dostanete pokyn od lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte neprodleně svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u vás projeví některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Horečka:** Může se jednat o známku infekce způsobené nízkými hladinami bílých krvinek (**velmi časté** – může postihnout více než 1 z 10 osob).
- **Bolest na hrudi nebo dušnost (s horečkou nebo kašlem nebo bez nich):** Může se jednat o známky pneumonie (zápal plic) (**velmi časté** – může postihnout více než 1 osobu z 10) nebo zánětlivé onemocnění plic (intersticiální plicní proces, s neznámou četností).
- **Větší sklon ke krvácení včetně krve ve stolici, krvácení z nosu nebo snadný vznik podlitin:** Může se jednat o známky nízkého počtu krevních destiček a červených krvinek (**časté** – může postihnout až 1 z 10 osob).
- **Potíže s pohybem, mluvením, porozuměním nebo viděním, náhlá silná bolest hlavy, epileptický záchvat, necitlivost nebo slabost v jakékoli části těla:** Může se jednat o známky krvácení do hlavy (**časté** – může postihnout až 1 osobu z 10).
- **Pocit závratě nebo mdloby, zmatenost nebo dezorientace, slabost, dušnost, snížené močení, průjem, pocit na zvracení/zvracení, horečka, třes nebo pocit silného chladu, vlhká kůže, pocení nebo kašel:** Může se jednat o známky infekce krve (sepsy) (**velmi časté** – může postihnout

více než 1 z 10 osob).

- **Horečka, kašel, potíže s dýcháním, vyrážka, snížené močení, hypotenze (nízký krevní tlak), otoky paží nebo nohou a rychlý nárůst tělesné hmotnosti:** Může se jednat o známky závažné imunitní reakce – diferenciačního syndromu (s neznámou četností).

Jiné nežádoucí účinky:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob)

- infekce močových cest,
- infekce způsobená bakteriemi, viry nebo plísněmi,
- zvýšená hladina krevního cukru,
- vředy v ústech nebo na jazyku způsobené bolestivým zánětem sliznice dutiny ústní,
- průjem,
- pocit na zvracení a zvracení,
- změny v jaterních testech (zvýšená ALT, AST, alkalická fosfatáza, bilirubin).

Časté (mohou se objevit až u 1 osoby z 10)

- zánět vedlejších dutin nosních,
- bolest hlavy,
- zánět střeva (neutropenická kolitida).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček,
- náhlá horečka doprovázena výskytem více červených nebo modročervených vystouplých a bolestivých skvrn, obvykle na pažích, nohou, trupu, obličeji nebo krku (tzv. akutní febrilní neutrofilní dermatóza nebo Sweetův syndrom),
- onemocnění srdečního svalu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Inaovi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Inaqovi obsahuje

- Léčivými látkami jsou decitabin a cedazuridin. Jedna potahovaná tableta obsahuje 35 mg decitabinu a 100 mg cedazuridinu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou:
Přípravek Inaqovi obsahuje laktózu a sodík, viz bod 2.

Jádro tablety

monohydrát laktózy, hypromelóza (E 464), sodná sůl kroskarmelózy (E 466), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E 572).

Potahová vrstva

polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), červený oxid železitý (E 172).

Jak Inaqovi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Inaqovi jsou červené, oválné a bikonvexní potahované tablety o průměru 14 mm, hladké na jedné straně a s vyraženým „H35“ na druhé straně.

Jsou dodávány v blistrech obsahujících 5 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Skyepharma Production S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Francie

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65 561
04013 Latina Scalo (LT)
Itálie

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.