

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ιναγονί 35 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35 mg δεσιταβίνης (decitabine) και 100 mg σενταζουριδίνης (cedazuridine).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 306 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κόκκινο, αμφίκυρτο, οβάλ σχήματος δισκίο, διαμέτρου 14 mm, με κενή τη μία πλευρά και με την ένδειξη «H35» χαραγμένη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ιναγονί ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι επιλέξιμοι για τυπική χημειοθεραπεία επαγωγής.

Το Ιναγονί σε συνδυασμό με venetoclax ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που δεν είναι επιλέξιμοι για τυπική χημειοθεραπεία επαγωγής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να εκκινείται και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση Ιναγονί είναι 1 δισκίο μια φορά την ημέρα στις Ημέρες 1 έως 5 του κάθε κύκλου 28 ημερών.

Οι κύκλοι πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 28 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 4 κύκλους, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Μπορεί να χρειαστούν περισσότεροι από 4 κύκλοι για μια πλήρη ή μερική ανταπόκριση.

- Δεν συνιστάται αντικατάσταση με προϊόν ενδοφλέβιας χορήγησης δεσιταβίνης εντός ενός κύκλου.
- Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με τυπικό αντιεμετικό, πριν από κάθε δόση, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ναυτία και ο έμετος (βλ. παράγραφο 4.4).
- Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστέρησης ή μείωσης της δόσης ανά κύκλο για ασθενείς που παρουσιάζουν αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες (βλ. «Προσαρμογή της δόσης»).

Σε συνδυασμό με venetoclax

Η συνιστώμενη δόση Ιναγονι είναι 1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 5 του κάθε κύκλου 28 ημερών.

Οι κύκλοι πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 28 ημέρες. Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για τουλάχιστον 4 κύκλους μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

- Δεν συνιστάται υποκατάσταση με προϊόν ενδοφλέβιας χορήγησης δεσιταβίνης εντός ενός κύκλου.
- Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με τυπική αντιεμετική θεραπεία, πριν από κάθε δόση, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ναυτία και ο έμετος (βλ. παράγραφο 4.4).
- Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστέρησης ή μείωσης της δόσης ανά κύκλο για ασθενείς που παρουσιάζουν αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες (βλ. «Προσαρμογή της δόσης»).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με venetoclax μπορεί να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) του venetoclax για πρόσθετες πληροφορίες.
- Πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία του venetoclax παρέχονται στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του venetoclax.

Δόση που παραλείφθηκε ή αποβλήθηκε με έμετο

- Αν ο ασθενής παραλείψει μια δόση για διάστημα μικρότερο των 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της, πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσει να ακολουθεί το κανονικό καθημερινό χρονοδιάγραμμα των δόσεων.
- Αν ο ασθενής παραλείψει μια δόση για διάστημα 12 ωρών ή μεγαλύτερο, πρέπει να περιμένει και να πάρει τη δόση που παρέλειψε την επόμενη ημέρα, στη συνήθη ώρα λήψης της. Στη συνέχεια, πρέπει να παρατείνει την περίοδο λήψης των δόσεων κατά μία ημέρα για κάθε δόση που έχει παραλείψει, προκειμένου να συμπληρωθούν 5 ημερήσιες δόσεις για κάθε κύκλο.
- Αν ο ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, δεν πρέπει να πάρει άλλη δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα λήψης της και να συνεχιστεί το κανονικό καθημερινό χρονοδιάγραμμα των δόσεων, χωρίς να γίνει παράταση της περιόδου λήψης των δόσεων.

Προσαρμογή της δόσης

Μονοθεραπεία

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο επόμενος κύκλος πρέπει να καθυστερήσει, αν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι μικρότερος από $1,0 \times 10^9/L$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από $50 \times 10^9/L$, απουσία ενεργής νόσου. Πρέπει να υπάρξει παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος, μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να γίνει $1,0 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να γίνει $50 \times 10^9/L$ ή μεγαλύτερος.

Απουσία ενεργής νόσου:

- Αν επέλθει αιματολογική ανάρρωση (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων τουλάχιστον $1,0 \times 10^9/L$ και αριθμός αιμοπεταλίων τουλάχιστον $50 \times 10^9/L$) εντός 2 εβδομάδων από τον τελευταίο κύκλο θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με την ίδια δόση.
- Αν δεν επέλθει αιματολογική ανάρρωση (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων τουλάχιστον $1,0 \times 10^9/L$ και αριθμός αιμοπεταλίων τουλάχιστον $50 \times 10^9/L$) εντός 2 εβδομάδων από τον τελευταίο κύκλο θεραπείας:
 - Η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει για τουλάχιστον άλλες 2 εβδομάδες ΚΑΙ
 - Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία με μειωμένη δόση στις Ημέρες 1 έως 4. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω μειώσεων της δόσης, με τη σειρά που παρατίθεται στον Πίνακα 1, σε περίπτωση που η μυελοκαταστολή επιμένει μετά από μείωση της δόσης.
 - Η δόση πρέπει να διατηρηθεί ή να αυξηθεί στους επακόλουθους κύκλους, όπως ενδείκνυται κλινικώς.

Οι ασθενείς με ενεργή νόσο πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 4 κύκλους θεραπείας.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Ιναγονί για μυελοκαταστολή

Μείωση δόσης	Δόση
Πρώτη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 4
Δεύτερη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 3
Τρίτη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1, 3 και 5

Η διαχείριση της επίμονης σοβαρής ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας πρέπει να γίνεται με υποστηρικτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν προκύψουν οι ακόλουθες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι επακόλουθοι κύκλοι θεραπείας πρέπει να καθυστερήσουν και να συνεχιστούν με την ίδια ή μειωμένη δόση, κατόπιν αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών:

- Κρεατινίνη ορού 2 mg/dL ή υψηλότερη
- Χολερυθρίνη ορού 2 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) ή υψηλότερη
- Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) 2 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους ή υψηλότερη
- Ενεργή ή ανεξέλεγκτη λοίμωξη

Η προσαρμογή της δόσης για όλες τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου θα πρέπει να ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος.

Σε συνδυασμό με venetoclax

Οι τιμές των αιμοσφαιρίων πρέπει να παρακολουθούνται συχνά μέχρι την υποχώρηση των κυτταροπενιών. Η τροποποίηση και οι διακοπές της δόσης λόγω κυτταροπενιών εξαρτώνται από την κατάσταση ύφεσης. Η Ημέρα 1 των κύκλων χορήγησης δόσεων του Ιναγονί θα πρέπει να αντιστοιχεί σε εκείνη που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση δόσεων του venetoclax. Για τον Κύκλο 1, η αξιολόγηση του μυελού των οστών για την ανταπόκριση μπορεί να πραγματοποιηθεί ήδη από την Ημέρα 22. Απουσία ύφεσης (βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών < 5%), το χρονοδιάγραμμα των δόσεων του Ιναγονί δεν πρέπει να καθυστερήσει.

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πρέπει να πραγματοποιούνται πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη του Ιναγονί και πριν από κάθε κύκλο και η παρακολούθηση πρέπει να διενεργείται μέχρι ο αριθμός των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων να επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή 2 (βλ. παράγραφο 4.4).

- Αν επέλθει αιματολογική ανάρρωση (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων τουλάχιστον $1,0 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων τουλάχιστον $50 \times 10^9/l$) εντός 2 εβδομάδων από τον τελευταίο κύκλο θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με την ίδια δόση.
- Αν δεν επέλθει αιματολογική ανάρρωση (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων τουλάχιστον $1,0 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων τουλάχιστον $50 \times 10^9/l$) εντός 2 εβδομάδων από την επίτευξη ύφεσης, η θεραπεία με Ιναγονί πρέπει να καθυστερήσει για έως και 2 επιπλέον εβδομάδες και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης του αριθμού ημερών χορήγησης του Ιναγονί ανά κύκλο σύμφωνα με τον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Ιναγονί για ανεπιθύμητες ενέργειες

Μείωση δόσης	Δόση
Πρώτη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 3
Δεύτερη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1, 3 και 5
Τρίτη	1 δισκίο άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 και 3

Η διαχείριση της επίμονης σοβαρής ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας πρέπει να γίνεται με υποστηρικτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι τροποποιήσεις της δόσης για τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το venetoclax πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες στην ΠΧΠ του venetoclax.

Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Για τον Κύκλο 3 και μετέπειτα, οι μειώσεις της δόσης του Ιναγονί για τις μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στον Πίνακα 2.

Οι τροποποιήσεις της δόσης για τις μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το venetoclax πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες στην ΠΧΠ του venetoclax.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί. Αν προκύψει επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 mL/min/1,73 m²]. Λόγω του ενδεχομένου αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 έως 59 mL/min/1,73 m²) πρέπει να παρακολουθούνται. Το Ιναγονί δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 mL/min/1,73 m²) ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CrCl < 15 mL/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ιναγονί στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με venetoclax

Το Ιναγονί είναι για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Δεν πρέπει να καταναλώνεται φαγητό 2 ώρες πριν και 2 ώρες μετά τη λήψη της θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αναποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Ιναγονί δεν πρέπει να μασιέται, να συνθλίβεται ή να σπάζεται, ώστε να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα ή η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας στον αέρα.

Το Ιναγονί είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6 για τη σωστή μεταχείριση και τις διαδικασίες απόρριψής του.

Σε συνδυασμό με venetoclax

Το Ιναγονί δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με το venetoclax. Η χορήγηση του Ιναγονί και του venetoclax πρέπει να απέχουν χρονικά κατά τουλάχιστον 2 ώρες, καθώς το venetoclax πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Βλ. την ΠΧΠ του venetoclax για περισσότερες πληροφορίες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Μπορεί να προκύψει θανατηφόρα και σοβαρή μυελοκαταστολή με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας, πριν από κάθε κύκλο, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά, προκειμένου να παρακολουθείται η ανταπόκριση και η τοξικότητα. Πρέπει να χορηγούνται αγωγές με αυξητικούς παράγοντες και αντιλοιμώδη για θεραπεία ή προφύλαξη, όπως ενδείκνυται. Ο επόμενος κύκλος πρέπει να καθυστερήσει και να συνεχιστεί με την ίδια ή μειωμένη δόση, όπως συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, και να λαμβάνουν αμέσως θεραπεία.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Για ασθενείς που λαμβάνουν venetoclax, λόγω του κινδύνου συνδρόμου λύσης όγκου (TLS), ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ του venetoclax για πρόσθετες πληροφορίες.

Ουδετεροπενία

Στις υποστηρικτικές θεραπείες περιλαμβάνονται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών ή/και υποστηρικτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) για ουδετεροπενία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος. Για περιπτώσεις όπου πρέπει να καθυστερήσει η χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθημάτων, οργανούμενης πνευμονίας και πνευμονικής ίνωσης) χωρίς σημεία λοιμώδους αιτιολογίας σε ασθενείς που λάμβαναν δεσιταβίνη ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς με οξεία εμφάνιση ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά ώστε να αποκλειστεί η διάμεση πνευμονοπάθεια. Σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί η διάμεση πνευμονοπάθεια, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή στη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας. Πρέπει να εξετάζεται η ηπατική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικώς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή στη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$). Πρέπει να εξετάζεται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικώς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Καρδιακή νόσος

Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή με κλινικώς ασταθή καρδιακή νόσο εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες, συνεπώς, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας με καρδιακή αντιρρόπηση, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, ορισμένες εξ αυτών αναστρέψιμες μετά από διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διορθωτική θεραπεία, σε ασθενείς που λάμβαναν δεσιταβίνη ενδοφλεβίως (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς, ειδικά εκείνοι με ιστορικό καρδιακής νόσου, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Σύνδρομο διαφοροποίησης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου διαφοροποίησης (επίσης γνωστό ως σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος), κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς που λάμβαναν δεσιταβίνη ενδοφλεβίως (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι θανατηφόρο (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών

ενδοφλεβίως και αιμοδυναμικής παρακολούθησης, μόλις γίνει πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων που να υποδηλώνουν σύνδρομο διαφοροποίησης. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα και, αν συνεχιστεί, συνιστάται προσοχή.

Χορήγηση αντιεμετικών

Ενδέχεται να προκύψουν ναυτία και έμετος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης τυπικής αντιεμετικής αγωγής πριν από κάθε δόση, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ναυτία και ο έμετος.

Έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Ιναγονί

Η δεσιταβίνη και η σενταζουριδίνη δεν είναι υποστρώματα ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP450), συνεπώς, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP.

Αναστολείς της απαμινάσης της κυτιδίνης

Επειδή η δεσιταβίνη είναι ένα υπόστρωμα για το ένζυμο απαμινάση της κυτιδίνης (CDA), το οποίο μεταβολίζει τη δεσιταβίνη με αποτέλεσμα την απαμίνωσή της σε μια ανενεργή μορφή, θα πρέπει να αποφεύγονται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη CDA, καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στη δεσιταβίνη.

Επίδραση του Ιναγονί σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την απαμινάση της κυτιδίνης

Η σενταζουριδίνη είναι ένας αναστολέας της CDA και, συνεπώς, αυξάνει την έκθεση στη δεσιταβίνη μετά από στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση Ιναγονί με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τη CDA (δηλαδή, κυταραβίνη, γεμισιταβίνη, αζακιτιδίνη) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη συστηματική έκθεση με πιθανότητα για αυξημένη τοξικότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση Ιναγονί με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από τη CDA.

Τροφή

Η συνολική έκθεση στη δεσιταβίνη έχει φανεί ότι μειώνεται όταν χορηγείται με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και με πολλές θερμίδες ή γεύμα χαμηλό σε λιπαρά και με λίγες θερμίδες (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω του γονοτοξικού δυναμικού της δεσιταβίνης (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφεύγουν να καταστούν έγκυες για όσο διάστημα ακολουθούν θεραπεία με το Ιναγονί και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να ενημερώνονται ώστε να μην τεκνοποιήσουν όσο λαμβάνουν το Ιναγονί, καθώς και για 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση δεσιταβίνης και σενταζουριδίνης με ορμονικά αντισυλληπτικά.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση δεσιταβίνης και σενταζουριδίνης σε εγκύους.

Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες για την εμβρυϊκή τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), το Ιναγονί μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Ιναγονί δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αν το Ιναγονί χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, ή αν μια ασθενής καταστεί έγκυος όσο λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δεσιταβίνη, η σενταζουριδίνη ή οι μεταβολίτες απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Ιναγονί αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της δεσιταβίνης και της σενταζουριδίνης στη γονιμότητα των ανθρώπων. Ωοθηκική και ορχική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης μεταλλαξιγένεσης, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς. Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης στειρότητας ως συνέπεια της θεραπείας, οι άνδρες θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με την κρυοσυντήρηση ωαρίων, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία ή σχεδιάσετε να κάνετε παιδί, λάβετε υπόψη σας την παραπάνω οδηγία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ιναγονί έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναιμία κατά τη

διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του Ιναγονι αξιολογήθηκε σε μια Φάσης 3 μελέτη (ASTX727-02-EU) κατά την οποία 80 ασθενείς με ΟΜΛ έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν ως μονοθεραπεία και σε μια Φάσης 1/2 μελέτη (ASTX727-07) κατά την οποία 189 ασθενείς με ΟΜΛ έλαβαν Ιναγονι σε συνδυασμό με venetoclax. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Ιναγονι περιγράφεται ακολούθως και αντικατοπτρίζει, επίσης, το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοφλέβιας δεσιταβίνης.

Από τους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία στις μελέτες ASTX727-02-EU και ASTX727-07, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο ($\geq 20\%$), συμπεριλαμβανομένου Βαθμού ≥ 3 , ήταν η θρομβοπενία (ASTX727-02-EU) και η εμπύρετη ουδετεροπενία (ASTX727-07).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ($\geq 20\%$) ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία, σηψαιμία και πνευμονία.

Θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκλήθηκε στο 24% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που οδήγησαν σε θάνατο ήταν η πνευμονία (8%), η σηψαιμία (3%) και η αιμορραγία στο κεντρικό νευρικό σύστημα στο πλαίσιο της θρομβοπενίας (3%).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση της ασφάλειας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία από τη χορήγηση Dacogen σε ασθενείς με ΟΜΛ. Η ασφάλεια του Ιναγονι σε ενήλικους ασθενείς αξιολογήθηκε σε έναν πληθυσμό ασφαλείας που περιλάμβανε ασθενείς με ΟΜΛ από τη μελέτη Φάσης 3 (ASTX727-02-EU, N = 80) και τη μελέτη Φάσης 1/2 με το Ιναγονι σε συνδυασμό με venetoclax (ASTX727-07, N = 189).

Ο Πίνακας 3 παραθέτει ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο που σχετίζονται με το Ιναγονι ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΟΜΛ (N = 80) ή ως συνδυαστική θεραπεία με venetoclax (N = 189), ή που έχουν σχετιστεί με την ενδοφλέβια δεσιταβίνη, σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους και παρατίθενται σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο ορίζεται ως: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$, έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο που παρατηρούνται με το Ιναγονί, με το Ιναγονί σε συνδυασμό με venetoclax ή με θεραπεία με ενδοφλέβια δεσιταβίνη σε ασθενείς με ΟΜΛ

Κατηγορία/οργανικό σύστημα του MedDRA	Όρος του MedDRA ^α	Μονοθεραπεία για την ΟΜΛ (N=80), συνδυαστική θεραπεία για την ΟΜΛ (N=189) ή ενδοφλέβια δεσιταβίνη	
		Όλοι οι βαθμοί των CTCAE Συχνότητα	Βαθμός CTCAE 3-4 Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις (ιικές, βακτηριακές, μυκητιασικές) ^β	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Πνευμονία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Σηψαιμία ^γ	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ^δ	Πολύ συχνές	Συχνές
	Παραρρινοκολπίτιδα (συμπεριλαμβανομένης μυκητιασικής και βακτηριακής ^ε)	Συχνές ^ε	Συχνές ^ε
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία ^{στ}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Θρομβοπενία ^{στ,ζ}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Αναιμία ^{στ}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Ουδετεροπενία ^{στ}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Πανκυτταροπενία ^η	Όχι συχνές ^η	Όχι συχνές ^η
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	Σύνδρομο διαφοροποίησης ^θ	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπεργλυκαιμία ^{στ}	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Μυοκαρδιοπάθεια ^ι	Όχι συχνές ^ι	Όχι συχνές ^ι
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
	Διάμεση πνευμονοπάθεια	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα του MedDRA	Όρος του MedDRA ^α	Μονοθεραπεία για την OMA (N=80), συνδυαστική θεραπεία για την OMA (N=189) ή ενδοφλέβια δεσιταβίνη	
		Όλοι οι βαθμοί των CTCAE Συχνότητα	Βαθμός CTCAE 3-4 Συχνότητα
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα ^{1α}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Διάρροια ^{1β}	Πολύ συχνές	Συχνές ^{1β}
	Έμετος ^{1β}	Πολύ συχνές	Συχνές ^{1β}
	Ουδετεροπενική κολίτιδα ^{1γ}	Συχνές	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^σ	Πολύ συχνές	Συχνές
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^{στ}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^{στ}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Αυξημένη χολερυθρίνη ^{στ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet) ^{1δ}	Όχι συχνές ^{1δ}	Δεν εφαρμόζεται ^{1ε}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές

^α Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III.

^β Αυτές που παρατηρήθηκαν πιο συχνά περιλαμβάνουν απόστημα του πρωκτού, ορθοπρωκτική λοίμωξη, βακτηριαίμια, κυτταρίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα, καντιντίαση, δερματική λοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό της ανεμοβλογιάς-ζωστήρα

^γ Αυτές που παρατηρήθηκαν πιο συχνά περιλαμβάνουν σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, συστηματική καντιντίαση, ουροσήψη

^δ Αυτές που παρατηρήθηκαν πιο συχνά περιλαμβάνουν βακτηριουρία, κυστίτιδα, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος

^ε Δεν παρατηρήθηκε παραρρινοκολπίτιδα βακτηριακή στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκε παραρρινοκολπίτιδα (μη καθορισμένος οργανισμός) σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβια δεσιταβίνη ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια

^{στ} Με βάση τις εργαστηριακές τιμές

^ζ Η θρομβοπενία μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική καταπληξία που μπορεί να είναι θανατηφόρα

^η Δεν παρατηρήθηκε πανκυτταροπενία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβια δεσιταβίνη ως όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια

^θ Δεν παρατηρήθηκαν σύνδρομο διαφοροποίησης και διάμεση πνευμονοπάθεια στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά με τη χρήση ενδοφλέβιας δεσιταβίνης.

^ι Δεν παρατηρήθηκε μυοκαρδιοπάθεια στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβια δεσιταβίνη ως όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια

^{1α} Αυτές που παρατηρήθηκαν πιο συχνά περιλαμβάνουν αφθώδες έλκος, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, εξέλκωση της γλώσσας

^{1β} Δεν παρατηρήθηκαν διάρροια και έμετος Βαθμού 3-4 στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβια δεσιταβίνη ως συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- ¹⁷ Δεν παρατηρήθηκε τυφλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων) στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά με τη χρήση ενδοφλέβιας δεσιταβίνης.
- ¹⁸ Δεν παρατηρήθηκε οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση στην κλινική δοκιμή με το Ιναγονί, ωστόσο, παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβια δεσιταβίνη (όλοι οι βαθμοί) ως όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια
- ¹⁹ Δεν εφαρμόζεται (βαθμός 3-4): Δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο ούτε με το Ιναγονί ούτε με την ενδοφλέβια δεσιταβίνη, τόσο στις κλινικές δοκιμές όσο και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

CTCAE = κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο

Στις πιο συχνά αναφερθείσες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνονται η λευκοπενία, η θρομβοπενία, η αναιμία, η ουδετεροπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο αποτελούν εκδηλώσεις της μυελοκαταστολής και μπορεί να εμφανίζονται ως πανκυτταροπενία.

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο που σχετίζονται με αιμορραγία, όπως γαστρεντερική αιμορραγία και εγκεφαλική αιμορραγία, στο πλαίσιο σοβαρής θρομβοπενίας, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία. Αιμορραγία μπορεί επίσης να προκύψει στα μάτια, το δέρμα και τους βλεννογόνους (στοματική και ορθοπρωκτική).

Η διαχείριση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών από το φάρμακο πρέπει να γίνεται με τακτικές γενικές εξετάσεις αίματος και έγκαιρη χορήγηση υποστηρικτικών θεραπειών, όπως ενδείκνυται. Στις υποστηρικτικές θεραπείες περιλαμβάνονται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών ή/και υποστηρικτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) για ουδετεροπενία, και μεταγγίσεις αίματος για περιπτώσεις αναιμίας ή θρομβοπενίας, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος. Για περιπτώσεις όπου πρέπει να καθυστερήσει η θεραπεία, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο σχετικές με λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο που σχετίζονται με λοιμώξεις με πιθανή θανατηφόρα έκβαση, όπως σηπτική καταπληξία, σηψαιμία, πνευμονία και άλλες λοιμώξεις (υικές, βακτηριακές και μυκητιασικές) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Αναφέρθηκαν περιστατικά εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενικής κολίτιδας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εντεροκολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμικές επιπλοκές και να σχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση.

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθημάτων, οργανώμενης πνευμονίας και πνευμονικής ίνωσης) χωρίς σημεία λοιμώδους αιτιολογίας σε ασθενείς που λάμβαναν δεσιταβίνη ενδοφλεβίως.

Σύνδρομο διαφοροποίησης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου διαφοροποίησης (επίσης γνωστό ως σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος) σε ασθενείς που λάμβαναν δεσιταβίνη ενδοφλεβίως. Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι θανατηφόρο και τα συμπτώματα και κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν αναπνευστική δυσχέρεια, πνευμονικά διηθήματα, πυρετό, εξάνθημα, πνευμονικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, πλευριτικό εξίδρωμα, περικαρδιακό εξίδρωμα, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία. Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να προκύψει με ή χωρίς ταυτόχρονη λευκοκυττάρωση. Μπορεί επίσης να προκύψουν σύνδρομο τριχοειδούς διαρροής και διαταραχές πήκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τους ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 και Φάσης 1/2 και έλαβαν Ιναγονί, το 39% και το 28% ήταν κάτω των 75 ετών και το 61% και το 72% ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν γενικά διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω και σε νεότερους ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να προκαλέσει λοιμώξεις που σχετίζονται με μυελοκαταστολή και ουδετεροπενία, όπως πνευμονία και σηψαιμία.

Διαχείριση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανάλογα πυραμιδίνης, αναστολείς της απαμινάσης της κυτιδίνης, κωδικός ATC: L01BC58

Μηχανισμός δράσης

Η δεσιταβίνη είναι ένας μεταβολικός αναστολέας νουκλεοτιδίων, ο οποίος πιστεύεται ότι ασκεί την αντινεοπλασματική δράση του μετά από φωσφορυλίωση και απευθείας ενσωμάτωση στο DNA και αναστολή της DNA μεθυλοτρανσφεράσης, προκαλώντας υπομεθυλίωση του DNA και κυτταρική

διαφοροποίηση ή/και απόπτωση. Η υπομεθυλίωση που επάγεται από δεσιταβίνη σε νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να αποκαταστήσει τη φυσιολογική λειτουργία σε γονίδια που είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της κυτταρικής διαφοροποίησης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, η κυτταροτοξικότητα της δεσιταβίνης μπορεί επίσης να αποδοθεί στον σχηματισμό ομοιοπολικών συμπλόκων μεταξύ της DNA μεθυλοτρανσφεράσης και της δεσιταβίνης που είναι ενσωματωμένη στο DNA.

Η απαμινάση της κυτιδίνης (CDA) είναι ένα ένζυμο το οποίο ευθύνεται για την αποδόμηση του νουκλεοτιδίου κυτιδίνη, συμπεριλαμβανομένου του ανάλογου της κυτιδίνης, τη δεσιταβίνη. Τα υψηλά επίπεδα CDA στον γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ αποδομούν με ταχύ ρυθμό αυτά τα νουκλεοτίδια και αναστέλλουν ή περιορίζουν την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητά τους. Η σενταζουριδίνη αναστέλλει τη CDA. Η από του στόματος χορήγηση σενταζουριδίνης με δεσιταβίνη αυξάνει τη συστηματική έκθεση στη δεσιταβίνη μέσω αναστολής του μεταβολισμού πρώτης διόδου της δεσιταβίνης στο έντερο και το ήπαρ από τη CDA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μονοθεραπεία

Το Ιναγονί αξιολογήθηκε σε μια Φάσης 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264), ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη 2 κύκλων και 2 σειρών χορήγησης της θεραπείας, η οποία περιλάμβανε ενήλικους ασθενείς με de novo ή δευτερογενή ΟΜΛ, όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για τυπική χημειοθεραπεία επαγωγής. Συνολικά 89 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν από στόματος Ιναγονί (35 mg δεσιταβίνης και 100 mg σενταζουριδίνης) στον Κύκλο 1 και δεσιταβίνη (20 mg/m²) ενδοφλεβίως στον Κύκλο 2 (n = 44) ή με την αντίστροφη σειρά (n = 45). Τόσο το Ιναγονί όσο και η ενδοφλέβια δεσιταβίνη χορηγούνταν άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 5 στον κύκλο 28 ημερών. Με την έναρξη του Κύκλου 3, όλοι οι ασθενείς έλαβαν από στόματος Ιναγονί άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 5 στον κύκλο 28 ημερών, μέχρι την εξέλιξη της νόσου, θάνατο ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Δύο από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν δεν έλαβαν καμία θεραπεία της μελέτης και 15 έλαβαν θεραπεία μόνο στον Κύκλο 1: 8 με Ιναγονί και 7 με ενδοφλέβια δεσιταβίνη.

Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5 μήνες (εύρος από 0 έως 18 μήνες).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά των τιμών αναφοράς της νόσου παρατίθενται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά τιμών αναφοράς της νόσου (Φάση 3)

Χαρακτηριστικό	Φάση 3 Ιναγονί (N = 89)
Ηλικία (έτη)	
Μέση (ελάχιστη, μέγιστη)	78 (61, 92)
Φύλο (%)	
Αντρας	54 (60,7)
Γυναίκα	35 (39,3)
Βαθμολογία απόδοσης ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Κατηγορία νόσου (%)	
de novo ΟΜΛ	57 (64,0)
Δευτερογενής ΟΜΛ	32 (36,0)

Χαρακτηριστικό	Φάση 3 Inaovni (N = 89)
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	18 (20,2)
Άλλη προγενέστερη αιματολογική διαταραχή	7 (7,9)
ΟΜΛ που σχετίζεται με τη θεραπεία	7 (7,9)
Προηγούμενη θεραπεία ΗΜΑ (%)	
Προηγούμενη αζακτιδίνη	2 (2,2)
Εξάρτηση από μετάγγιση^a (%)	
Εξάρτηση από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων	37 (41,6)
Εξάρτηση από μετάγγιση αιμοπεταλίων	14 (15,7)

^a Ορίζεται ως τεκμηρίωση ≥ 2 μονάδων μετάγγισης εντός 56 ημερών από την πρώτη ημέρα της θεραπείας της μελέτης.

ΟΜΛ = οξεία μυελογενής λευχαιμία, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ΗΜΑ = υπομεθυλιωτικός παράγοντας, ΜΔΣ = Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Η κύρια μέτρηση της έκβασης της μελέτης Φάσης 3 ήταν η σωρευτική AUC 5 ημερών της δεσιταβίνης, μεταξύ του Inaovni και της ενδοφλέβιας δεσιταβίνης. Το Inaovni πέτυχε εκθέσεις AUC_{0-24 h} ισοδύναμες με ενδοφλέβια έγχυση 20 mg/m² δεσιταβίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία απόδοσης περιελάμβαναν την πλήρη ανταπόκριση (CR) και τον βαθμό μετατροπής από εξάρτηση στη μετάγγιση σε μη εξάρτηση στη μετάγγιση. Οι περιγραφικές περιλήψεις της απόδοσης παρατίθενται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα απόδοσης σε ασθενείς με ΟΜΛ στη μελέτη ASTX727-02-EU AML (Φάση 3)

Καταληκτικά σημεία απόδοσης	Inaovni (N = 89)
Πλήρης ανταπόκριση (%) [95% ΔΕ]	21 [13,4, 31,3]
Μέση διάρκεια της CR* - μήνες [95% ΔΕ]	5,8 [3,3, NE]
Μέσος χρόνος έως την CR - μήνες [εύρος]	3,0 [1,8, 7,4]
Συνολική ανταπόκριση [†] (%) [95% ΔΕ]	32 [22,0, 42,2]

* Από την αρχή της CR έως την υποτροπή ή τον θάνατο

[†] Η OR συμπεριελάμβανε ασθενείς με βέλτιστη ανταπόκριση CR, CRi και PR

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, NE = Μη αξιολογήσιμο, OR = Συνολική ανταπόκριση, PR = Μερική ανταπόκριση.

Ένας ασθενής θεωρείται ανεξάρτητος μετάγγισης αν δεν χρειαζόταν μετάγγιση ούτε ερυθρών αιμοσφαιρίων ούτε αιμοπεταλίων μετά τη θεραπεία για ≥ 56 συνεχόμενες ημέρες. Από ένα σύνολο 41 ασθενών (από τους 87 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία), οι οποίοι ήταν εξαρτημένοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή/και αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, οι 14 (34%) έγιναν ανεξάρτητοι μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά οποιαδήποτε περίοδο 56 ημερών μετά την έναρξη. Από τους 46 ασθενείς που ήταν ανεξάρτητοι τόσο από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων όσο και αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, οι 12 (26%) παρέμειναν ανεξάρτητοι μετάγγισης κατά οποιαδήποτε περίοδο 56 ημερών μετά την έναρξη.

Σε συνδυασμό με venetoclax

Το Ιναγονί σε συνδυασμό με venetoclax αξιολογήθηκε στη Μελέτη ASTX727-07 Φάσης 2 Μέρος Β, μια μονού σκέλους, ανοιχτής επισημάνσης, παρεμβατική μελέτη η οποία περιλάμβανε 101 ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, οι οποίοι ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω ή είχαν συννοσηρότητες που απέκλειαν τη χρήση εντατικής χημειοθεραπείας επαγωγής με βάση τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την έναρξη 2-3, σοβαρή καρδιακή διαταραχή ή διαταραχή πνευμονικής συννοσηρότητας, μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, CrCl ≥ 30 ml/min έως < 45 ml/min, ή άλλη συννοσηρότητα.

Οι ασθενείς έλαβαν από στόματος Ιναγονί άπαξ ημερησίως στις Ημέρες 1 έως 5 κάθε κύκλου και venetoclax άπαξ ημερησίως ως εξής: 100 mg κατά τον Κύκλο 1 Ημέρα 1, 200 mg κατά τον Κύκλο 1 Ημέρα 2, 400 mg κατά τον Κύκλο 1 Ημέρες 3 έως 28 και 400 mg κατά τους Κύκλους ≥ 2 Ημέρες 1 έως 28, σε κάθε κύκλο 28 ημερών μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι αξιολογήσεις του μυελού των οστών πραγματοποιήθηκαν, με ελάχιστες εξαιρέσεις, εντός χρονικού πλαισίου 7 ημερών πριν από και έως και την Ημέρα 1 ενός κύκλου θεραπείας, για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την καθοδήγηση των αποφάσεων σχετικά με τη δοσολογία της θεραπείας της μελέτης. Για τους ασθενείς εκείνους που προσδιορίστηκε ότι βρίσκονταν σε ύφεση, επιτρεπόταν καθυστέρηση της δόσης και/ή μείωση της δόσης στην περίπτωση ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας Βαθμού 4, καθώς και για μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 3 ή 4.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη για τη Μελέτη ASTX727-07 Μέρος Β

Χαρακτηριστικό	ΙΝΑΓΟΝΙ+VEN N=101
Ηλικία (έτη)	
Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	78 (63, 88)
Φύλο (%)	
Άντρας	60
Γυναίκα	40
Βαθμολογία Απόδοσης ECOG (%)	
0-1	78
2	19
3	3
Διάγνωση, n (%)	
ΟΜΛ με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες	14 (13,9)
ΟΜΛ με αλλαγές που σχετίζονται με μυελοδυσπλασία	57 (56,4)
ΟΜΛ, που σχετίζεται με τη θεραπεία	7 (6,9)
ΟΜΛ, που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά	23 (22,8)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη Φάση 2 Μέρος Β ήταν η CR, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 11,2 μήνες (εύρος: 0,3 έως 17,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για το Ιναγονί ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 17,2 μήνες) και η διάμεση διάρκεια θεραπείας για το venetoclax ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 0,2 έως 17,2 μήνες).

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΟΜΛ (Μελέτη ASTX727-07 Μέρος Β)

Καταληκτικά σημεία απόδοσης	ΙΝΑQΟVΙ+VEN (N=101)
Ποσοστό ανταπόκρισης CR, n (%) (95% ΔΕ)*	47 (46,5) (36,5, 56,7)
Διάρκεια ανταπόκρισης^{†‡} Διάμεση DoR (CR) (μήνες) (95% ΔΕ)	NR (NR, NR)
Χρόνος έως την ανταπόκριση από τους ερευνητές (όλοι οι ανταποκριθέντες) Χρόνος έως την ανταπόκριση (μήνες) Διάμεσος Ελάχιστος, Μέγιστος	CR (n=47) 2,37 0,7, 15,3

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, DoR = διάρκεια ανταπόκρισης, NR = δεν επιτεύχθηκε

Η CR αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια του Ευρωπαϊκού Δικτύου Λευχαιμίας (European LeukaemiaNet, ELN) του 2017 (Döhner et al 2017)

* Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson

† Ορίζεται ως ο χρόνος από την πρώτη CR έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτιολογία, όποιο συνέβη πρώτο

‡ Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η υποχρέωση για υποβολή των αποτελεσμάτων των μελετών με Ιναqονί σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ΟΜΛ αναβλήθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές (ΦΚ) παράμετροι της δεσιταβίνης και της σενταζουριδίνης μελετήθηκαν μετά από τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης Ιναqονί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ), χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ) και ΟΜΛ.

Με τη συνιστώμενη δόση Ιναqονί επιτεύχθηκαν εκθέσεις AUC στη δεσιταβίνη ισοδύναμες με την ενδοφλέβια χορήγηση 20 mg/m² δεσιταβίνης για 5 συνεχόμενες ημέρες. Ο γεωμετρικός μέσος όρος της συνολικής AUC_{0-24 h} δεσιταβίνης 5 ημερών ανάμεσα στο Ιναqονί και την ενδοφλέβια δεσιταβίνη ήταν 99% για ασθενείς με ΜΔΣ/ΧΜΜΛ και 100% για ασθενείς με ΟΜΛ [90% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 93%, 106% και 91%, 109% για ΜΔΣ/ΧΜΜΛ και ΟΜΛ, αντιστοίχως).

Σε σταθερή κατάσταση (επιτυγχάνεται με τη δεύτερη δόση), οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν συνήθως 1,8 φορές και 1,1 φορές υψηλότερες των συγκεντρώσεων στο πλάσμα την Ημέρα 1 για τη δεσιταβίνη και τη σενταζουριδίνη, αντιστοίχως.

Στον πληθυσμό με ΜΔΣ (μέγιστος αριθμός διαθέσιμων ασθενών, τα δεδομένα για την ΟΜΛ ήταν παρόμοια), η μέση τιμή [% συντελεστή διακύμανσης (ΣΔ)] της έκθεσης AUC_{0-24 h} για τη δεσιταβίνη σε σταθερή κατάσταση ήταν 189 (55%) ng×h/mL και η C_{max} ήταν 145 (55%) ng/mL, αντιστοίχως. Η μέση τιμή της έκθεσης AUC_{0-24 h} στη σενταζουριδίνη σε σταθερή κατάσταση (Ημέρα 2) ήταν 3.290 (45%) ng×h/mL και η C_{max} ήταν 349 (49%) ng/mL.

Οι εκθέσεις στη δεσιταβίνη όταν το Inaqoni συγχωρηγήθηκε με venetoclax (Μελέτη ASTX727-07) ήταν συγκρίσιμες με εκείνες της μονοθεραπείας με Inaqoni.

Απορρόφηση

Μετά από στόματος χορήγηση του Inaqoni, ο μέσος χρόνος έως την ανώτατη συγκέντρωση (t_{max}) σε σταθερή κατάσταση ήταν 3 ώρες (εύρος: 0,5 έως 7,9) για τη σενταζουριδίνη και 1 ώρα (εύρος: 0,3 έως 3) για τη δεσιταβίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση με σενταζουριδίνη αύξησε τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος δεσιταβίνης για την επίτευξη συστηματικών εκθέσεων AUC που παρατηρούνταν με ενδοφλέβια δεσιταβίνη. Η βιοδιαθεσιμότητα της σενταζουριδίνης ήταν 20,7% (εύρος: 12,7% έως 25,6%).

Η συστηματική έκθεση στη σενταζουριδίνη δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την τροφή. Τα γεύματα με πολλές θερμίδες που είναι πλούσια σε λιπαρά μείωσαν την AUC_{0-24} της δεσιταβίνης κατά 50% και τη C_{max} κατά 70%. Τα γεύματα με λίγες θερμίδες που είναι χαμηλά σε λιπαρά μείωσαν την AUC_{0-24} κατά 40% και τη C_{max} κατά 45%. Συνεπώς, το Inaqoni θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας, με άδειο στομάχι χωρίς πρόσληψη τροφής 2 ώρες πριν και μετά από τη χορήγηση του δισκίου Inaqoni (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Δεσιταβίνη

Η δεσιταβίνη δεσμεύεται κατά περίπου 5% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (ΣΔ%) του εμφανούς όγκου κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 417 L (54%).

Σενταζουριδίνη

Η σενταζουριδίνη δεσμεύεται κατά περίπου 35% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (ΣΔ%) του εμφανούς όγκου κατανομής για τη σενταζουριδίνη είναι 296 L (51%).

Βιομετασχηματισμός

Δεσιταβίνη

Η δεσιταβίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω απαμίνωσης από τις απαμινάσες της κυτιδίνης καθώς και μέσω φυσικοχημικής αποδόμησης υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Σενταζουριδίνη

Η κύρια μεταβολική οδός για τη σενταζουριδίνη είναι η μετατροπή της στο επιμερές της μέσω φυσικοχημικής μετατροπής κατά την αρχική απορρόφηση στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Αποβολή

Δεσιταβίνη

Κατόπιν μιας μονής από στόματος δόσης Inaqoni, η μέση (ΣΔ%) ημιζωή αποβολής ($t_{1/2}$) της δεσιταβίνης ήταν 1,2 ώρες (23%). Η εμφανής κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης δεσιταβίνης (CL/F) ήταν 197 L/h σε σταθερή κατάσταση. Η κύρια οδός αποβολής της δεσιταβίνης είναι ο μεταβολισμός/αποδόμηση. Οι μεταβολίτες και τα παράγωγα της αποδόμησης απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.

Σενταζουριδίνη

Κατόπιν μιας μονής από στόματος δόσης Inaconv, η μέση (ΣΔ%) $t_{1/2}$ της σενταζουριδίνης ήταν 6,3 ώρες (18%). Η μέση (ΣΔ%) εμφανής κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης σενταζουριδίνης (CL/F) ήταν 25,6 L/h (159%) σε σταθερή κατάσταση.

Οι δύο κύριες οδοί αποβολής της σενταζουριδίνης είναι η νεφρική αποβολή ως μητρικό φάρμακο και η μετατροπή της στο επιμερές της (το οποίο στη συνέχεια απεκκρίνεται μέσω των νεφρών). Κατόπιν μιας μονής από του στόματος δόσης 100 mg ραδιοσημασμένης σενταζουριδίνης, το 46% (17,1% αμετάβλητη) της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 51% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Παρατηρήθηκε μια κατά προσέγγιση αύξηση αναλογικά με τη δόση στις ανώτατες συγκεντρώσεις (C_{max}) και την AUC κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων για τη δεσιταβίνη, για ένα εύρος δόσης από 20 mg έως 40 mg σε συνδυασμό με 100 mg σενταζουριδίνης.

Η έκθεση στη σενταζουριδίνη, η οποία αξιολογήθηκε με ένα εύρος δόσης από 40 mg έως 100 mg άπαξ ημερησίως, ήταν αναλογική της δόσης.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος και η επιφάνεια σώματος δεν είχαν κάποια κλινικώς σχετική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δεσιταβίνης ή της σενταζουριδίνης μετά από τη χορήγηση Inaconv.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης και της σενταζουριδίνης δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στις κλινικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 65), καθώς και με ήπια (N = 129) και μέτρια (N = 103) νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει την έκθεση στη σενταζουριδίνη (καθώς η κύρια οδός αποβολής του μητρικού φαρμάκου είναι μέσω των νεφρών) και δυνητικά αυξάνει επίσης την έκθεση στη δεσιταβίνη (λόγω αναστολής του μεταβολισμού της δεσιταβίνης, η οποία προκαλείται από την αυξημένη έκθεση στη σενταζουριδίνη). Η δεσιταβίνη κυρίως μεταβολίζεται και δεν απεκκρίνεται μέσω των νεφρών ως αμετάβλητο φάρμακο. Μόνο τρεις ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, ενώ δεν συμπεριλήφθηκε κανένας ασθενής με τελικού σταδίου νεφροπάθεια. Βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης και της σενταζουριδίνης δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Πολύ λίγοι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Δεν αναμένεται μεγάλη επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στη δεσιταβίνη ή τη σενταζουριδίνη, καθώς η σενταζουριδίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και η δεσιταβίνη μεταβολίζεται από την απαμινάση της κυτιδίνης, η οποία υπάρχει σε αρκετούς ιστούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση και υποβάθμιση της γονιμότητας

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης για τη δεσιταβίνη, τη σενταζουριδίνη ή τον συνδυασμό τους.

Η δεσιταβίνη ήταν μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Η δεσιταβίνη αύξησε τη συχνότητα μεταλλάξεων στα λεμφοειδή κύτταρα L5178Y ποντικών, ενώ προέκυψαν μεταλλάξεις σε ένα διαγονίδιο *lac-I* της *Escherichia coli* στο DNA του κόλου ποντικών που λάμβαναν θεραπεία με δεσιταβίνη. Η δεσιταβίνη προκάλεσε χρωμοσωμικές αναδιατάξεις στις νύμφες της δροσόφιλας.

Η σενταζουριδίνη ήταν μεταλλαξιογόνος στην αντίστροφη δοκιμή βακτηριακής μετάλλαξης (δοκιμασία Ames) και ήταν γονοτοξική σε μια *in vitro* μελέτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Η σενταζουριδίνη ήταν αρνητική στην αξιολόγηση γονοτοξικότητας σε τρεις *in vivo* μελέτες, συμπεριλαμβανομένων μικροπυρηνικών δοκιμών σε ποντικούς, της δοκιμασίας Comet και της δοκιμασίας Pig-A.

Μελέτες γονιμότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που έγιναν σε ζώα έδειξαν ανεπιθύμητες εκβάσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα.

Σε αρσενικούς ποντικούς που χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις 0,15, 0,3 ή 0,45 mg/m² δεσιταβίνης (περίπου 0,3% έως 1% της κλινικής συνιστώμενης δόσης), 3 φορές εβδομαδιαίως για 7 εβδομάδες, μειώθηκε το βάρος των όρχεων, παρατηρήθηκε ιστολογική ανωμαλία και διαπιστώθηκαν σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων σε δόσεις των $\geq 0,3$ mg/m². Σε θηλυκά που ζευγάρωσαν με αρσενικά που λάμβαναν δόση $\geq 0,3$ mg/m² δεσιταβίνης, ο ρυθμός κύησης μειώθηκε και αυξήθηκε σημαντικά η προεμφυτευτική απώλεια.

Η δεσιταβίνη χορηγήθηκε από στόματος σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις των 0,75, 2,5 ή 7,5 mg/kg/ημέρα σε κύκλους των 5 ημερών, με ενδιάμεσο διάστημα 23 ημερών, για συνολικά 90 ημέρες. Παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας, ιστολογικές ανωμαλίες και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων σε δόσεις των $\geq 0,75$ mg/kg (περίπου ≥ 3 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης των ασθενών στην κλινικώς συνιστώμενη δόση, βάσει της AUC).

Η σενταζουριδίνη χορηγήθηκε από στόματος σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε δόσεις των 100, 300 ή 1.000 mg/kg/ημέρα σε κύκλους των 7 ημερών, με ενδιάμεσο διάστημα 21 ημερών, για συνολικά 91 ημέρες. Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ιστολογικές ανωμαλίες στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τις ωοθήκες, καθώς και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων σε δόσεις των 1.000 mg/kg (περίπου 108 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης των ασθενών στην κλινικώς συνιστώμενη δόση). Αυτά τα ευρήματα εμφάνισαν ενδείξεις αντιστρεψιμότητας μετά από 3 εβδομάδες διακοπής της δόσης.

Τερατογόνες ενέργειες

Στοιχεία από τη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η δεσιταβίνη έχει καρκινογόνες ιδιότητες. Τα διαθέσιμα δεδομένα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες παρέχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η δεσιταβίνη έχει γονοτοξικές ιδιότητες. Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία επίσης υποδεικνύουν ότι η δεσιταβίνη έχει ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλες τις πτυχές του αναπαραγωγικού κύκλου, συμπεριλαμβανομένων της γονιμότητας, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της μεταγεννητικής ανάπτυξης. Μελέτες τοξικότητας πολλαπλών κύκλων, επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι η κύρια τοξικότητα ήταν η μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων επιδράσεων στον μυελό των οστών, η οποία ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης παρατηρήθηκε γαστρεντερική τοξικότητα και, στα αρσενικά, ατροφία των όρχεων, η οποία δεν αναστράφηκε κατά τις προγραμματισμένες περιόδους ανάρρωσης.

Η χορήγηση δεσιταβίνης σε νεογνήτους/νεαρούς αρουραίους έδειξε ένα συγκρίσιμο γενικό προφίλ τοξικότητας, όπως και στους γηραιότερους αρουραίους. Η νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη και αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν όταν χορηγήθηκε στους νεογνήτους/νεαρούς αρουραίους επίπεδο δόσης που επάγει μυελοκαταστολή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη (E464)
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E466)
Ανυδρο κολλοειδές διοξειδίου του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες PVC/Αλουμινίου (αλουμίνιο-πλαστικό τριπλής ψυχρής έλασης).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ασφαλής μεταχείριση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Inaqoni

Για τη μεταχείριση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Inaqoni θα πρέπει να τηρούνται οι οδηγίες για τη μεταχείριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες συστάσεις ή/και κανονισμούς.

Υπό την προϋπόθεση ότι η εξωτερική επικάλυψη του δισκίου είναι ανέπαφη, δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος κατά τη μεταχείριση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Inaqoni.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Inaqoni δεν πρέπει να συνθλίβονται ή διαχωρίζονται.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να καταστρέφεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις αναφορικά με την απόρριψη κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1756/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ινακονί 35 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δεσιταβίνη/σενταζουριδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35 mg δεσιταβίνης και 100 mg σενταζουριδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
5 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα. Μη μασάτε, συνθλίβετε ή σπάτε τα δισκία.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1756/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ιναqovi 35 mg/100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inaqovi 35 mg/100 mg δισκία
decitabine/cedazuridine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Otsuka

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ιναγονί 35 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δεσιταβίνη/σενταζουριδίνη
(decitabine/cedazuridine)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως να παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ιναγονί και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ιναγονί
3. Πώς να πάρετε το Ιναγονί
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ιναγονί
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ιναγονί και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ιναγονί

Το Ιναγονί είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τις δραστικές ουσίες δεσιταβίνη και σενταζουριδίνη.

Ποια είναι η χρήση του Ιναγονί

Το Ιναγονί χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία venetoclax για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ενήλικες, όταν η χημειοθεραπεία κρίνεται ακατάλληλη. Θα σας χορηγηθεί Ιναγονί όταν διαγνωστείτε αρχικά με ΟΜΛ.

Η ΟΜΛ είναι ένας τύπος καρκίνου που επηρεάζει τα λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία ονομάζονται μυελικά κύτταρα. Στην ΟΜΛ, τα μυελικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και αναπτύσσονται πολύ γρήγορα στον μυελό των οστών και στο αίμα.

Πώς λειτουργεί το Ιναγονί

Το Ιναγονί περιέχει δύο δραστικές ουσίες, οι οποίες λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο. Η δεσιταβίνη λειτουργεί σταματώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Επίσης σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Η σενταζουριδίνη δεν επηρεάζει απευθείας τα καρκινικά κύτταρα, αλλά εμποδίζει τη διάσπαση της δεσιταβίνης. Αυτό αυξάνει την ποσότητα της δεσιταβίνης που είναι διαθέσιμη στο σώμα και βοηθά, επίσης, να αυξηθεί η δράση της δεσιταβίνης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ιναγονί

Μην πάρετε το Ιναγονί

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δεσιταβίνη ή τη σενταζουριδίνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν θηλάζετε (βλ. παράγραφο 2, Θηλασμός).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Ιναγονί, αν:

- έχετε προβλήματα με τα πνευμόνια
- έχετε προβλήματα με το συκώτι
- έχετε προβλήματα με τα νεφρά
- έχετε προβλήματα με την καρδιά

Μυελοκαταστολή και «σύνδρομο διαφοροποίησης»

Το Ιναγονί μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή (μια κατάσταση κατά την οποία ο μυελός των οστών δεν μπορεί να παράγει αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια) ή μια σοβαρή αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης». Και οι δύο καταστάσεις μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Αναζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια αν παρατηρήσετε τυχόν σημεία και συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4 για τα συμπτώματα).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Για τους ασθενείς που παίρνουν το Ιναγονί σε συνδυασμό με venetoclax, υπάρχει ο κίνδυνος του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS). Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος venetoclax για πρόσθετες πληροφορίες.

Καρδιαγγειακή νόσος

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων, ώστε να σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Εξετάσεις αίματος

Θα κάνετε εξετάσεις αίματος για όσο λαμβάνετε τη θεραπεία. Αυτές θα γίνονται πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Ιναγονί, στην αρχή του κάθε κύκλου θεραπείας ή αν παρατηρήσετε τυχόν σημεία και συμπτώματα μυελοκαταστολής. Αυτές οι εξετάσεις γίνονται για να ελέγχει ότι:

- έχετε αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια
- το συκώτι και τα νεφρά σας λειτουργούν σωστά

Ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει ή να καθυστερήσει τη δόση του Ιναγονί. Ο γιατρός μπορεί, επίσης, να σας δώσει φάρμακα για να μην εμφανιστούν λοιμώξεις.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ιναγονί δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ιναγονί

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ιναγονί. Το Ιναγονί μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα, ειδικά αν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα για τη θεραπεία:

- καρκίνου, όπως κυταραβίνη, γεμισιταβίνη ή αζακιτιδίνη

Κύηση, αντισύλληψη, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να παίρνετε το Ιναγονί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας. Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, συνιστάται να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ιναγονί.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ιναγονί και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ιναγονί.

Οι άντρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ιναγονί και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας για τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ιναγονί. Αυτό συνιστάται επειδή δεν είναι γνωστό αν το Ιναγονί περνάει στο μητρικό γάλα και αν θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας.

Ανδρική και γυναίκεα γονιμότητα

Το Ιναγονί μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Δεν είναι γνωστό αν η επίδραση στη γονιμότητα είναι μόνιμη. Μιλήστε με τον γιατρό σας, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, αν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία ή αν θέλετε να διατηρήσετε το σπέρμα σας ή να καταψύξετε τα ωάριά σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ιναγονί μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Αν νιώθετε κούραση ή ζάλη αφού πάρετε το Ιναγονί, μην οδηγήσετε ή μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα, μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

Το Ιναγονί περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ιναγονί

Αυτό το φάρμακο θα σας το συνταγογραφήσει ένα γιατρός που ειδικεύεται στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες ενός κύκλου θεραπείας. Στη συνέχεια ακολουθούν 23 ημέρες χωρίς να παίρνετε το φάρμακο. Ένας κύκλος θεραπείας έχει 28 ημέρες.

- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα, με νερό, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα.

- Μη μασάτε, συνθλίβετε ή σπάτε τα δισκία ώστε η σκόνη που περιέχουν να μην έρθει σε επαφή με το δέρμα και να μη διαφύγει στον αέρα.
- Το φαγητό μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, οπότε πρέπει να παίρνετε το Ιναγονί χωρίς φαγητό. Πάρτε το Ιναγονί 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά από κάποιο γεύμα.
- Εάν παίρνετε Ιναγονί και venetoclax ως την θεραπεία σας για την ΟΜΛ, μην τα παίρνετε ταυτόχρονα, καθώς το venetoclax πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Για το venetoclax, ακολουθήστε τις οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης του venetoclax.

Συνήθως χρειάζεται να λαμβάνετε το Ιναγονί για τουλάχιστον 4 κύκλους. Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος για να ελέγχει πόσο καλά ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει τη δόση ή να αλλάξει τον συνολικό αριθμό των κύκλων, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Αν κάνετε εμετό

Αν κάνετε εμετό αμέσως μετά τη δόση, μην πάρετε άλλη δόση εκείνη την ημέρα. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Ο γιατρός σας θα σας γράψει επιπλέον φάρμακα για να παίρνετε πριν από κάθε δόση του Ιναγονί, ώστε να μη νιώθετε αδιαθεσία ή να μη σας έρχεται να κάνετε εμετό κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ιναγονί από την κανονική

Η υπερβολική δόση μπορεί να οδηγήσει σε μυελοκαταστολή, σηψαιμία ή πνευμονία (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ιναγονί από την κανονική, αναζητήστε **επείγοντως ιατρική βοήθεια**.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ιναγονί

Αν παραλείψετε μια δόση για διάστημα μικρότερο των 12 ωρών από τη συνηθισμένη ώρα που την παίρνετε, πρέπει να πάρετε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσετε το κανονικό καθημερινό χρονοδιάγραμμα των δόσεων.

Αν παραλείψετε μια δόση για διάστημα 12 ωρών ή μεγαλύτερο: Μην πάρετε δόση και πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα, στη συνήθη ώρα λήψης της. Παρατείνετε την περίοδο λήψης των δόσεων κατά μία ημέρα για κάθε δόση που παραλείψατε. Βεβαιωθείτε ότι συμπληρώνετε συνολικά 5 ημερήσιες δόσεις για κάθε κύκλο.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ιναγονί

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, ο καρκίνος μπορεί να μην είναι πλέον ελεγχόμενος και τα συμπτώματα του καρκίνου μπορεί να επανεμφανιστούν. Συνεπώς, θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μόνο αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με το πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **πυρετό:** μπορεί να είναι σημάδι λοίμωξης που έχει προκληθεί λόγω χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων (**πολύ συχνή** - μπορεί να επηρεάζει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

- **πόνος στο στήθος ή δύσπνοια (με ή χωρίς πυρετό ή βήχα):** μπορεί να είναι σημάδια πνευμονίας (πολύ συχνές - μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ή φλεγμονής στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονοπάθεια) (μη γνωστή συχνότητα).
- **αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων αίματος στα κόπρανα, αιμορραγίας από τη μύτη ή πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων:** μπορεί να είναι σημάδι χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίων (αιμοπεταλίων και ερυθρών αιμοσφαιρίων) (συχνές - μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα).
- **δυσκολία στην κίνηση, την ομιλία, την κατανόηση ή την όραση, ξαφνικό έντονο πονοκέφαλο, επιληπτική κρίση, μούδιασμα ή αδυναμία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος:** μπορεί να είναι σημάδια αιμορραγίας μέσα στο κεφάλι (συχνές - μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα).
- **αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, σύγχυση ή αποπροσανατολισμό, αδυναμία, λαχάνιασμα, μειωμένη ούρηση, διάρροια, αδιαθεσία/εμετό, πυρετό, ρίγος ή έντονο αίσθημα κρύου, υγρό δέρμα ή ιδρώτα, βήχα:** μπορεί να είναι σημάδια και συμπτώματα λοίμωξης του αίματος (σηψαιμία) (πολύ συχνές - μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).
- **πυρετό, βήχα, δύσπνοια, εξάνθημα, μειωμένη ούρηση, υπόταση (χαμηλή πίεση), πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια και γρήγορη αύξηση βάρους:** μπορεί να είναι σημάδια σοβαρής αντίδρασης του ανοσοποιητικού (σύνδρομο διαφοροποίησης) (μη γνωστή συχνότητα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- λοίμωξη που προκαλείται από βακτήρια, ιούς ή μύκητες
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- έλκη στο στόμα ή τη γλώσσα λόγω επώδυνης φλεγμονής στη στοματική κοιλότητα
- διάρροια
- αδιαθεσία και εμετός
- μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις (αυξημένες τιμές ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης)

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή των παραρινίων κόλπων
- πονοκέφαλος
- φλεγμονή του εντέρου (ουδετεροπενική κολίτιδα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων
- ξαφνικός πυρετός με πολλαπλές κόκκινες ή γαλαζοκόκκινες κηλίδες στο δέρμα, συνήθως στα χέρια, τα πόδια, τον κορμό, το πρόσωπο ή τον λαιμό. (Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση ή σύνδρομο Sweet)
- νόσος του μυοκαρδίου

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε, επίσης, να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ιναγονί

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ και στην κυψέλη/ταινία μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ιναγονί

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δεσιταβίνη και η σενταζουριδίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35 mg δεσιταβίνης και 100 mg σενταζουριδίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Το Ιναγονί περιέχει λακτόζη και νάτριο, βλ. παράγραφο 2
Πυρήνας δισκίων
μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη (E464), νατρίουχος κροσκαρμελλόζη (E466), άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο (E572).
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο
πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τάλκης (E553b), οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο (E172).

Εμφάνιση του Ιναγονί και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία του Ιναγονί είναι κόκκινα, αμφίκυρτα, οβάλ σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, διαμέτρου 14 mm, με κενή τη μία πλευρά και με την ένδειξη «H35» χαραγμένη στην άλλη πλευρά.

Παρέχονται σε κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 5 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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.
Τηλ: +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

Lietuva

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

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

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.

Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και θεωρεί ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.