LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inaqovi 35 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg desitabiinia ja 100 mg sedatsuridiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 306 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Punainen, soikea, kaksoiskupera, halkaisijaltaan 14 mm:n tabletti, jonka toinen puoli on merkitsemätön ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”H35”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inaqovi on tarkoitettu monoterapiaksi sellaisten vastadiagnosoitua akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joille tavanomainen induktiokemoterapia ei sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suositeltu Inaqovi-annos on 1 tabletti kerran päivässä kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin päivinä 1–5.

Sykli toistetaan 28 vuorokauden välein. Hoitoa on jatkettava vähintään 4 syklin ajan, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.. Täydellisen tai osittaisen vasteen saavuttamiseen saattaa kulua kauemmin kuin 4 sykliä.

- Syklin aikana tapahtuvaa korvaamista laskimoon annettavalla desitabiinivalmisteella ei suositella.
- Pahoinvoinnin ja oksentelun minimoimiseksi on harkittava esilääkitystä tavanomaisilla antiemeeteillä ennen kutakin annosta (ks. kohta 4.4).
- Kunkin syklin aikana annettavien annosten viivästämistä tai pienentämistä on harkittava, jos potilaalla esiintyy hematologista tai ei-hematologista toksisuutta (ks. ”Annoksen muuttaminen”).

Annoksen väliin jääminen tai oksentaminen

- Jos annos on jäänyt väliin alle 12 tuntia sen tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilaan on otettava väliin jäänyt annos mahdollisimman pian, minkä jälkeen jatketaan tavanomaisen annosaikataulun noudattamista.
- Jos annoksen väliin jäämisestä on kulunut yli 12 tuntia, potilaan on otettava väliin jäänyt annos vasta seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan sekä pidennettävä hoitojaksoa yhdellä päivällä jokaista väliin jäänyttä annosta kohden, jotta hän saa 5 kerran päivässä otettavaa annosta sykliä kohden.
- Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, uutta annosta ei saa ottaa saman päivän aikana. Seuraava annos on otettava tavanomaiseen aikaan, minkä jälkeen jatketaan tavanomaisen annosaikataulun noudattamista hoitojaksoa pidentämättä.

Annoksen muuttaminen

Hematologiset haittavaikutukset

Seuraavaa sykliä on viivästettävä, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on alle $1{,}0 \times 10^9$/l ja verihiutalemäärä alle 50×10^9/l eikä potilaan sairaus ole aktiivinen. Täydellistä verenkuvaa on seurattava, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on vähintään $1{,}0 \times 10^9$/l ja verihiutalemäärä vähintään 50×10^9/l.

Jos potilaan sairaus ei ole aktiivinen:

- Jos hematologinen toipuminen (absoluuttinen neutrofiilimäärä vähintään $1{,}0 \times 10^9$/l ja verihiutalemäärä vähintään 50×10^9/l) tapahtuu 2 viikon sisällä edellisen hoitosyklin päättymisestä, hoitoa on jatkettava samalla annoksella.
- Jos hematologinen toipuminen (absoluuttinen neutrofiilimäärä vähintään $1{,}0 \times 10^9$/l ja verihiutalemäärä vähintään 50×10^9/l) ei tapahdu 2 viikon sisällä edellisen hoitosyklin päättymisestä:
    - Hoitoa on viivästettävä enintään 2 lisäviikolla JA
    - potilaan hoitoa jatkettava pienennetyllä annoksella päivinä 1–4. Jos myelosuppressio jatkuu annoksen pienentämisen jälkeen, on harkittava annoksen pienentämistä edelleen taulukon 1 mukaisessa järjestyksessä.
    - Myöhemmissä sykleissä annos on pidettävä samana tai annosta suurennettava kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaita, joiden sairaus on aktiivinen, on hoidettava vähintään 4 hoitosyklin ajan.

Taulukko 1: Suositellut annoksen pienennykset myelosuppression vuoksi

Annoksen pienennys	Annos
Ensimmäinen	1 tabletti kerran päivässä päivinä 1–4.
Toinen	1 tabletti kerran päivässä päivinä 1–3.
Kolmas	1 tabletti kerran päivässä päivinä 1, 3 ja 5.

Pitkään jatkuvaan vaikeaan neutropeniaan ja kuumeiseen neutropeniaan on annettava tukihoitoa (ks. kohta 4.4).

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Seuraavien ei-hematologisten haittavaikutusten tapauksessa myöhempiä hoitosyklejä on viivästettävä ja haittavaikutusten hävittyä hoitoa jatkettava samalla tai pienennetyllä annoksella:

- seerumin kreatiniini vähintään 176,8 µmol/l
- seerumin bilirubiini vähintään 2 kertaa viitealueen yläraja
- alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) vähintään 2 kertaa viitealueen yläraja
- aktiivinen tai hoitamaton infektio.

Muiden vähintään 3. asteen haittavaikutusten vuoksi tehtävissä annosmuutoksissa on noudatettava vakiintuneita suosituksia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Ei ole arvioitu, onko maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta tarpeellista muuttaa. Jos maksan toiminta heikkenee, potilasta on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma ≥ 0,50 ml/s/1,73 m^2). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma 0,50–0,98 ml/s/1,73 m^2) on seurattava, koska heillä voi esiintyä tavallista enemmän haittavaikutuksia. Inaqovi-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 0,25–0,48 ml/s/1,73 m^2) tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 0,25 ml/s/1,73 m^2) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Inaqovi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen (alle 18 vuoden ikäisten) potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Inaqovi otetaan suun kautta.Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tehon heikkenemisen riskin välttämiseksi ruokaa ei saa nauttia annoksen ottamista edeltävien 2 tunnin aikana eikä sen jälkeisten 2 tunnin aikana (ks. kohta 4.5).

Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai halkaista, jotta vältytään ihoaltistukselta tai vaikuttavan aineen vapautumiselta ilmaan.

Inaqovi on sytotoksinen lääkevalmiste. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet valmisteen asianmukaisesta käsittelystä ja hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Hoito voi aiheuttaa vakavaa ja kuolemaan johtavaa myelosuppressiota (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuva on määritettävä ennen hoidon aloittamista, ennen jokaista sykliä ja aina, kun se on kliinisesti aiheellista, vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi. Myelosuppression hoitoon tai ennaltaehkäisyyn on annettava kasvutekijöitä ja mikrobilääkkeitä tarpeen mukaan. Seuraavaa sykliä on viivästettävä ja hoitoa jatkettava samalla tai pienennetyllä annoksella suositusten mukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta, ja infektiot on hoidettava välittömästi.

Neutropenia

Tukihoitona neutropeniaan voidaan antaa antibioottiprofylaksia ja/tai kasvutekijöitä (esim. G-CSF) vakiintuneiden suositusten mukaisesti. Ks. kohdasta 4.2 tilanteet, joissa antoa on viivästettävä.

Hengityselimien, rintakehän ja välikarsinan haittavaikutukset

Desitabiinia laskimoon saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, organisoituvaa keuhkokuumetta ja keuhkofibroosia) ilman merkkejä infektiivisestä syystä. Potilaat, joilla esiintyy äkillisesti alkavia tai selittämättömästi pahenevia keuhko-oireita, on arvioitava huolellisesti interstitiaalisen keuhkosairauden poissulkemiseksi. Mikäli interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan, sen asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Lääkevalmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai joille ilmaantuu sen oireita tai löydöksiä. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista, ennen jokaista hoitosykliä ja aina, kun se on kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Lääkevalmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 0,50 ml/s). Munuaisten toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista, ennen jokaista hoitosykliä ja aina, kun se on kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydänsairaudet

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli aiemmin ollut vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kliinisesti epävakaa sydänsairaus, joten lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa tällaisille potilaille ei ole varmistettu. Desitabiinia laskimoon saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu kardiomyopatian ja sydämen dekompensaation tapauksia, joista osa on korjautunut hoidon keskeyttämisen, annoksen pienentämisen tai korjaavan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta, etenkin potilaita, joiden anamneesissa on sydänsairaus.

Erilaistumisoireyhtymä

Desitabiinia laskimoon saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu erilaistumisoireyhtymää (retinoiinihappo-oireyhtymää, ks. kohta 4.8). Erilaistumisoireyhtymä voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Jos erilaistumisoireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee, on heti harkittava hoitoa suurilla laskimoon annettavilla kortikosteroidiannoksilla ja hemodynaamista seurantaa. Inaqovi-hoito on keskeytettävä tilapäisesti oireiden häviämiseen saakka, ja sitä on jatkettava varoen.

Antiemeettien anto

Hoidon aikana voi esiintyä pahoinvointia ja oksentelua. Pahoinvoinnin ja oksentelun minimoimiseksi on harkittava tavanomaisten antiemeettien antoa ennen kutakin annosta.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Inaqovi-valmisteeseen

Desitabiini ja sedatsuridiini eivät ole sytokromi P450:n (CYP450) substraatteja tai estäjiä, joten yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien estäjien tai induktorien kanssa ei odoteta esiintyvän.

Sytidiinideaminaasin estäjät

Koska desitabiini on sytidiinideaminaasin (CDA) substraatti ja metaboloituu tämän entsyymin vaikutuksesta inaktiiviseksi deaminoiduksi muodoksi, muiden sytidiinideaminaasia estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä desitabiinialtistusta.

Inaqovi-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sytidiinideaminaasin metaboloimat lääkevalmisteet

Sedatsuridiini on sytidiinideaminaasin estäjä ja lisää siten desitabiinialtistusta suun kautta annon jälkeen. Inaqovi-valmisteen samanaikainen käyttö sytidiinideaminaasin metaboloimien lääkevalmisteiden (sytarabiini, gemsitabiini, atsasitidiini) kanssa saattaa lisätä systeemistä altistusta näille lääkevalmisteille sekä valmisteiden aiheuttaman toksisuuden riskiä. Inaqovi-valmisteen samanaikaista käyttöä pääasiassa sytidiinideaminaasin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa on vältettävä.

Ruoka

Desitabiinin annon runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa on osoitettu vähentävän kokonaisaltistusta desitabiinille (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Desitabiinin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tulemista Inaqovi-hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja oltava siittämättä lasta Inaqovi-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Desitabiinin ja sedatsuridiinin käyttöä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

Raskaus

Desitabiinin ja sedatsuridiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Alkio- ja sikiötoksisuutta koskevien eläinkokeiden perusteella (ks. kohta 5.3) Inaqovi saattaa vahingoittaa sikiötä raskaana oleville naisille annettuna.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Inaqovi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Jos Inaqovi-valmistetta käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen saamisen aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö desitabiini, sedatsuridiini tai niiden ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Inaqovi käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoja desitabiinin ja sedatsuridiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Munasarja- ja kivestoksisuutta, mukaan lukien mutageenisuutta, on havaittu hiirillä toistuvan annon toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa. Koska Inaqovi-hoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä, miespotilaita ja naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava kysymään neuvoa koskien sperman tai munasolujen pakastamista ennen hoidon aloittamista. Edellä annetut ohjeet on huomioitava ennen hoidon aloittamista tai raskauden suunnittelemista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Inaqovi-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että hoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia, kuten anemiaa, joiden vuoksi on noudatettava varovaisuutta autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Inaqovi-valmisteen turvallisuutta arvioitiin yhdessä faasin 3 tutkimuksessa (ASTX727-02-EU), jossa lääkevalmistetta annettiin 80:lle AML-potilaalle. Inaqovi-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili, joka käsittää myös laskimoon annettavan desitabiinin tunnetun turvallisuusprofiilin, on kuvattu alla.

Yleisin haittavaikutus (≥ 20 %) hoitoa saaneilla 80 potilaalla oli trombosytopenia, jota esiintyi myös asteen ≥ 3 haittavaikutuksena.

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat kuumeinen neutropenia ja keuhkokuume.

Potilaista 24 % kuoli hoidon aikana. Yleisimmät kuolemaan johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume (8 %), sepsis (3 %) ja trombosytopeniaan liittyvä keskushermoston verenvuoto (3 %).

Hoito keskeytettiin pysyvästi 14 %:lla potilaista. Yleisin pysyvään keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli keuhkokuume (5 %).

Hoito keskeytettiin tilapäisesti ja annosta pienennettiin 48 %:lla potilaista. Yleisin hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen ja annoksen pienentämiseen johtanut haittavaikutus oli myelosuppressio, jota esiintyi 19 %:lla potilaista (n = 15) (neutropenia [13 %, n = 10], kuumeinen neutropenia [5 %, n = 4] ja trombosytopenia [3 %, n = 2]). Keuhkokuume johti hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen ja annoksen pienentämiseen 5 %:lla potilaista.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutusten turvallisuusarviointi perustuu pääosin kokemuksiin Dacogen-valmisteen annosta AML-potilaille. Inaqovi-valmisteen turvallisuutta aikuispotilailla arvioitiin yhdessä AML-potilailla tehdyssä faasin 3 tutkimuksessa (ASTX727-02-EU, n = 80).

Inaqovi-hoitoa saaneista 80 potilaasta 38 % altistui hoidolle vähintään 6 kuukauden ajan ja 6 % yli 1 vuoden ajan.

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset, jotka liittyivät Inaqovi-hoitoon (n = 80) tai jotka ovat liittyneet laskimonsisäiseen desitabiinihoitoon. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyysluokittain sekä vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Inaqovi-hoidossa tai laskimonsisäisessä desitabiinihoidossa havaitut haittavaikutukset AML-potilailla

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi[a]	AML (n = 80)			
		Kaikki CTCAE-asteet		CTCAE-aste 3–4	
		%	Yleisyys	%	Yleisyys
Infektiot	Kaikki muut infektiot (virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot)[b]	50,0	Hyvin yleinen	25,0	Hyvin yleinen
	Keuhkokuume[c]	23,8	Hyvin yleinen	18,8	Hyvin yleinen
	Sepsis[d]	10,0	Hyvin yleinen	6,3	Yleinen
	Virtsatieinfektio[e]	17,5	Hyvin yleinen	2,5	Yleinen
	Sivuontelotulehdus (sieni-[f] tai bakteeri-infektio[g])	2,5	Yleinen	2,5	Yleinen
Veri ja imukudos	Leukopenia[h]	81,3	Hyvin yleinen	67,5	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia[h,i]	73,8	Hyvin yleinen	67,5	Hyvin yleinen
	Anemia[h]	67,5	Hyvin yleinen	60,0	Hyvin yleinen
	Neutropenia[h,j]	41,8	Hyvin yleinen	41,8	Hyvin yleinen
	Kuumeinen neutropenia	28,8	Hyvin yleinen	26,3	Hyvin yleinen
	Pansytopenia[k]	Tuntematon	Melko harvinainen[k]	Tuntematon	Melko harvinainen[k]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Erilaistumisoireyhtymä[l]	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia[h,m]	61,1	Hyvin yleinen	4,2	Yleinen
Hermosto	Päänsärky[n]	2,5	Yleinen	Tuntematon	Yleinen[n]
Sydän	Kardiomyopatia[o]	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto[n]	6,3	Yleinen	Tuntematon	Yleinen[n]
	Interstitiaalinen keuhkosairaus[l]	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi[a]	AML (n = 80)			
		Kaikki CTCAE-asteet		CTCAE-aste 3–4	
		%	Yleisyys	%	Yleisyys
Ruoansulatuselimistö	Suutulehdus[p]	10,0	Hyvin yleinen	1,3	Yleinen
	Pahoinvointi[q]	21,3	Hyvin yleinen	Tuntematon	Melko harvinainen[q]
	Ripuli[r]	13,8	Hyvin yleinen	Tuntematon	Yleinen[r]
	Oksentelu[r]	12,5	Hyvin yleinen	Tuntematon	Yleinen[r]
	Neutropeeninen koliitti[s]	1,3	Yleinen	1,3	Yleinen
Maksa ja sappi	Aspartaattiaminotransferaasin nousu[h,t]	30,6	Hyvin yleinen	2,8	Yleinen
	Alaniiniaminotransferaasin nousu[h,u]	28,8	Hyvin yleinen	2,7	Yleinen
	Alkalisen fosfataasin nousu[h,v]	43,7	Hyvin yleinen	0	Ei oleellinen
	Bilirubiinin nousu[h,w,q]	23,3	Hyvin yleinen	Tuntematon	Melko harvinainen[f]
Iho ja ihonalainen kudos	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)[x]	Tuntematon	Melko harvinainen[x]	Ei oleellinen[y]	Ei oleellinen[y]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume[z]	23,8	Hyvin yleinen	1,3	Yleinen

[a] Haittavaikutusten yleisyysluokitukset perustuvat CIOMS III -käytäntöön.

[b] Sisältää seuraavat termit: peräaukon absessi, peräaukon ja peräsuolen infektio, bakteremia, selluliitti, stafylokokin aiheuttama selluliitti, koronavirusinfektio, positiivinen koronavirustestitulos, enterokokin aiheuttama bakteremia, virusperäinen suolitulehdus, eryteema, Escherichia-bakteerin aiheuttama bakteremia, follikuliitti, furunkkeli, ienten turvotus, herpesvirusinfektio, infektio, Klebsiella-bakteerin aiheuttama bakteremia, nenän tukkoisuus, nenänielutulehdus, suun kandidiaasi, herpesviruksen aiheuttama suutulehdus, suunielun kandidiaasi, korvakäytävän tulehdus, parodontiitti, nielutulehdus, polyserosiitti, Pseudomonas-bakteerin aiheuttama bakteremia, stafylokokin aiheuttama bakteremia, stafylokokki-infektio, streptokokin aiheuttama bakteremia, hengitystieinfektio, ihoinfektio, hammasabsessi, hammasinfektio, ylähengitystieinfektio, vesirokkovirusinfektio.

[c] Sisältää seuraavat termit: keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume.

[d] Sisältää seuraavat termit: sepsis, septinen sokki, systeeminen kandidiaasi, urosepsis.

[e] Sisältää seuraavat termit: bakteerivirtsaisuus, virtsarakkotulehdus, dysuria, Escherichia-bakteerin aiheuttama virtsatieinfektio, virtsatieinfektio, enterokokin aiheuttama virtsatieinfektio.

[f] Sisältää seuraavat termit: Aspergillus-homesienen aiheuttama sivuontelotulehdus, sieniperäinen sivuontelotulehdus.

[g] Bakteeriperäistä sivuontelotulehdusta ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta sivuontelotulehdusta (organismia ei määritetty) raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä yleinen (3 %, 1 %).

[h] Perustuu laboratorioarvoihin.

[i] Trombosytopenia saattaa johtaa verenvuotoon ja mahdollisesti kuolemaan johtaviin verenvuototapahtumiin.

[j] Neutrofiilien lasku (n = 79).

[k] Pansytopeniaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta sitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä melko harvinainen (< 1 %).

[l] Erilaistumisoireyhtymää ja interstitiaalista keuhkosairautta ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta niitä on raportoitu laskimoon annettavan desitabiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

[m] Hyperglykemia (n = 72).

[n] Asteen 3–4 päänsärkyä ja nenäverenvuotoa ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta niitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä yleinen (1 % ja 2 %).
[o] Kardiomyopatiaa ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta sitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä melko harvinainen (< 1 %).
[p] Sisältää seuraavat termit: aftainen suutulehdus, kielitulehdus, epämiellyttävät tuntemukset suussa, epämiellyttävät tuntemukset suunielussa, suunielun kipu, suutulehdus, kielen haavauma, hammassärky.
[q] Asteen 3–4 pahoinvointia ja bilirubiinin nousua ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta niitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä melko harvinainen (< 1 %).
[r] Asteen 3–4 ripulia ja oksentelua ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta niitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyydellä yleinen (2 % ja 1 %).
[s] Umpisuolitulehdusta (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia) ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta sitä on raportoitu laskimoon annettavan desitabiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.
[t] Aspartaattiaminotransferaasin nousu (n = 72).
[u] Alaniiniaminotransferaasin nousu (n = 73).
[v] Alkalisen fosfataasin nousu (n = 71).
[w] Bilirubiinin nousu (n = 73).
[x] Akuuttia kuumeista neutrofiilista dermatoosia ei havaittu Inaqovi-valmisteen kliinisessä tutkimuksessa, mutta sitä raportoitiin laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa (kaikki asteet) esiintyvyydellä melko harvinainen (< 1 %).
[y] Ei oleellinen (aste 3–4): haittavaikutusta ei ole raportoitu Inaqovi-valmisteen ja laskimoon annettavan desitabiinin kliinisissä tutkimuksissa eikä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.
[z] Sisältää termit vilunväristykset ja kuume.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut hoitoon liittyvät hematologiset haittavaikutukset olivat leukopenia, trombosytopenia, anemia, neutropenia ja kuumeinen neutropenia. Nämä haittavaikutukset ovat myelosuppression ilmentymiä, ja ne saattavat ilmetä pansytopeniana.

Hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin vakavia verenvuotohaittavaikutuksia, kuten maha-suolikanavan verenvuotoa ja aivoverenvuotoa, jotka liittyivät vaikeaan trombosytopeniaan. Myös silmien, ihon ja limakalvojen (suun, peräaukon ja peräsuolen limakalvojen) verenvuotoa saattaa esiintyä.

Hematologisia haittavaikutuksia on hallittava seuraamalla täydellistä verenkuvaa säännöllisesti sekä antamalla tukihoitoja heti, kun ne ovat tarpeen. Tukihoitona neutropeniaan voidaan antaa antibioottiprofylaksia ja/tai kasvutekijöitä (esim. G-CSF) ja tukihoitona anemiaan tai trombosytopeniaan verensiirtoja vakiintuneiden suositusten mukaisesti. Ks. kohdasta 4.2 tilanteet, joissa hoitoa on viivästettävä.

Infektioihin liittyvät haittavaikutukset

Hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin vakavia infektioihin liittyviä, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia, kuten septistä sokkia, sepsistä ja keuhkokuumetta sekä muita infektioita (virus-, bakteeri- ja sieni-infektioita).

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Hoidon aikana on raportoitu suolitulehdusta, mukaan lukien neutropeenista koliittia. Suolitulehdus saattaa johtaa septisiin komplikaatioihin ja potilaan kuolemaan.

Hengityselimien, rintakehän ja välikarsinan haittavaikutukset

Desitabiinia laskimoon saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, organisoituvaa keuhkokuumetta ja keuhkofibroosia) ilman infektiiviseen etiologiaan viittaavia löydöksiä.

Erilaistumisoireyhtymä

Desitabiinia laskimoon saaneilla potilailla on raportoitu erilaistumisoireyhtymää (retinoiinihappo-oireyhtymää). Erilaistumisoireyhtymä saattaa johtaa kuolemaan, ja sen oireisiin ja kliinisiin löydöksiin kuuluvat hengitysvaikeudet, keuhkoinfiltraatit, kuume, ihottuma, keuhkoedeema, perifeerinen turvotus, nopea painon nousu, pleuraeffuusio, perikardiumeffuusio, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö. Erilaistumisoireyhtymän yhteydessä saattaa esiintyä samanaikaista leukosytoosia. Myös hiussuonivuoto-oireyhtymä ja hyytymishäiriöt ovat mahdollisia (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Inaqovi-valmistetta kliinisessä tutkimuksessa saaneista 80 potilaasta 39 % oli alle 75-vuotiaita ja 61 % vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu eroja yleisessä tehossa ja turvallisuudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostus saattaa lisätä myelosuppressiota ja neutropeniaan liittyviä infektioita, kuten keuhkokuume ja sepsis.

Hoito

Tämän lääkevalmisteen yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostuksen tapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja tarvittaessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, antimetaboliitit, pyrimidiinianalogit, sytidiinideaminaasin estäjät, ATC-koodi: L01BC58.

Vaikutusmekanismi

Desitabiini on nukleosidien metabolian estäjä, jonka antineoplastisen vaikutuksen uskotaan perustuvan fosforylaatioon ja suoraan DNA:han liittymiseen sekä DNA-metyylitransferaasin estoon, joka saa aikaan DNA:n hypometylaation ja solujen erilaistumisen ja/tai apoptoosin. Desitabiinin aikaansaama neoplastisten solujen hypometylaatio saattaa palauttaa solujen erilaistumisen ja proliferaation hallinnan kannalta välttämättömien geenien normaalin toiminnan. Nopeasti jakautuvissa soluissa desitabiinin sytotoksisuus saattaa myös johtua kovalenttien adduktien muodostumisesta DNA-metyylitransferaasin ja DNA:han liittyneen desitabiinin välille.

Sytidiinideaminaasi on entsyymi, joka vastaa sytidiininukleosidien, mukaan lukien sytidiinianalogi desitabiinin, hajottamisesta. Sytidiinideaminaasin suuri pitoisuus maha-suolikanavassa ja maksassa hajottaa nämä nukleosidit nopeasti ja estää tai rajoittaa niiden oraalista biologista hyötyosuutta. Sedatsuridiini estää sytidiinideaminaasia. Sedatsuridiinin anto suun kautta desitabiinin kanssa lisää systeemistä altistusta desitabiinille estämällä desitabiinin sytidiinideaminaasin välityksellä tapahtuvaa ensikierron metaboliaa maha-suolikanavassa ja maksassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Inaqovi-valmistetta arvioitiin faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa, kahden hoitosyklin ja kahden hoitojärjestyksen vaihtovuorotutkimuksessa (ASTX727-02-EU, NCT03306264). Tutkimukseen otettiin aikuispotilaita, joilla oli WHO:n kriteerien mukainen *de novo* -tyyppinen tai sekundaarinen AML ja joille tavanomainen induktiokemoterapia ei soveltunut. Yhteensä 89 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Inaqovi-valmistetta (35 mg desitabiinia ja 100 mg sedatsuridiinia) suun kautta syklissä 1 ja desitabiinia (20 mg/m^2) laskimoon syklissä 2 (n = 44) tai samat hoidot vastakkaisessa järjestyksessä (n = 45). Sekä Inaqovi että laskimoon annettava desitabiini annettiin kerran päivässä 28 vuorokauden pituisten syklien päivinä 1–5. Syklistä 3 alkaen kaikille potilaille annettiin Inaqovi-valmistetta suun kautta kerran päivässä kunkin 28 vuorokauden pituisen syklin päivinä 1–5, kunnes tauti eteni, potilas kuoli tai hoito aiheutti toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä. Satunnaistetuista potilaista kaksi ei saanut lainkaan tutkimushoitoa ja 15 sai hoitoa ainoastaan syklissä 1 (näistä potilaista 8 sai Inaqovi-valmistetta ja 7 desitabiinia laskimoon).

Hoidon mediaanikesto oli 5 kuukautta (vaihteluväli 0–18 kuukautta).

Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet (faasi 3)

Ominaisuus	**Faasi 3 Inaqovi (N = 89)**
Ikä (vuotta)	
Mediaani (pienin, suurin)	78 (61, 92)
Sukupuoli (%)	
Miehiä	54 (60,7)
Naisia	35 (39,3)
ECOG-toimintakykyluokitus (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Sairauskategoria (%)	
De novo -tyyppinen AML	57 (64,0)
Sekundaarinen AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)

Ominaisuus	Faasi 3 Inaqovi (N = 89)
Muu ennestään olemassa oleva hematologinen sairaus	7 (7,9)
Hoitoon liittyvä AML	7 (7,9)
Aiempi HMA-hoito (%)	
Aiempi atsasitidiinihoito	2 (2,2)
Riippuvuus verensiirroista[a] (%)	
Riippuvuus punasolujen siirroista	37 (41,6)
Riippuvuus verihiutaleiden siirroista	14 (15,7)

[a] Määriteltiin dokumentoituna ≥ 2 yksikön siirtona ensimmäistä tutkimushoitopäivää edeltäneiden 56 päivän aikana.

AML = akuutti myelooinen leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HMA = hypometyloiva lääkeaine; MDS = myelodysplastinen oireyhtymä.

Faasin 3 tutkimuksen ensisijainen tulosmittari oli desitabiinin 5 päivän kumulatiivinen AUC-arvo Inaqovi-valmisteen ja laskimoon annettavan desitabiinin välillä. Inaqovi-hoidolla saavutetut $AUC_{0\text{-}24\,h}$-arvot vastasivat laskimoon annettavalla desitabiinilla (20 mg/m^2) saavutettuja arvoja (ks. kohta 5.2).

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat täydellinen vaste sekä niiden potilaiden osuus, joiden riippuvuus verensiirroista vaihtui riippumattomuudeksi verensiirroista. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset AML-potilailla tutkimuksessa ASTX727-02-EU AML (faasi 3)

Tehon päätetapahtumat	Inaqovi (N = 89)
Täydellinen vaste (%) (95 %:n luottamusväli)	21 (13,4; 31,3)
Täydellisen vasteen mediaanikesto[*], kuukautta (95 %:n luottamusväli)	5,8 (3,3; EA)
Mediaaniaika täydellisen vasteen alkamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	3,0 (1,8; 7,4)
Kokonaisvaste[†] (%) (95 %:n luottamusväli)	32 (22,0; 42,2)

[*] Täydellisen vasteen alkamisesta relapsiin tai kuolemaan

[†] Kokonaisvaste käsitti potilaat, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, täydellisen vasteen ilman täydellistä verisolumäärien palautumista (CRi) tai osittaisen vasteen (paras vaste huomioitiin).

EA = ei arvioitavissa.

Potilaan katsottiin olevan riippumaton verensiirroista, jos hänelle ei tehty punasolujen eikä verihiutaleiden siirtoja hoidon jälkeisten ≥ 56 peräkkäisen päivän aikana. Niistä 41:stä hoitoa saaneesta potilaasta (41/87), jotka olivat riippuvaisia punasolujen ja/tai verihiutaleiden siirroista lähtötilanteessa, 14 (34 %) oli riippumattomia niistä 56 peräkkäisen päivän ajan jossakin vaiheessa lähtötilanteen jälkeen. Niistä 46:stä potilaasta, jotka olivat riippumattomia sekä punasolujen että verihiutaleiden siirroista lähtötilanteessa, 12 (26 %) oli riippumattomia niistä 56 peräkkäisen päivän ajan jossakin vaiheessa lähtötilanteen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Inaqovi-valmisteen käytöstä AML:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Desitabiinin ja sedatsuridiinin farmakokineettisiä parametreja tutkittiin suositellun Inaqovi-annoksen jälkeen myelodysplastista oireyhtymää (MDS), kroonista myelomonosyyttistä leukemiaa (CMML) ja AML:ää sairastavilla potilailla.

Suositellun Inaqovi-annoksen annolla viitenä peräkkäisenä päivänä saavutettiin vastaavat AUC-arvot kuin desitabiinin annolla infuusiona laskimoon annoksella 20 mg/m^2. Inaqovi-valmisteen ja laskimoon annetun desitabiinin välinen viiden päivän yhteenlaskettujen desitabiinin $AUC_{0\text{-}24\ h}$-arvojen geometristen keskiarvojen suhde oli 99 % potilailla, joilla oli MDS tai CMML, ja 100 % potilailla, joilla oli AML (90 %:n luottamusväli: 93 %, 106 % [MDS/CMML] ja 91 %, 109 % [AML]).

Vakaassa tilassa (joka saavutettiin toisella annoksella) kiertävän desitabiinin pitoisuus plasmassa oli tyypillisesti 1,8 kertainen ja kiertävän sedatsuridiinin pitoisuus 1,1 kertainen päivän 1 pitoisuuteen nähden.

MDS-populaatiossa (jossa tutkittavien määrä oli suurin; AML-potilaita koskevat tiedot olivat samakaltaisia), desitabiinin vakaan tilan keskimääräinen $AUC_{0\text{-}24\ h}$-altistusarvo (variaatiokerroin, % [CV%]) oli 189 (55 %) ng×h/ml ja vakaan tilan C_{max}-pitoisuus 145 (55 %) ng/ml. Sedatsuridiinin vakaan tilan (päivän 2) keskimääräinen $AUC_{0\text{-}24\ h}$-altistusarvo (CV%) oli 3 290 (45 %) ng×h/ml ja vakaan tilan C_{max}-pitoisuus 349 (49 %) ng/ml.

Imeytyminen

Inaqovi-valmisteen suun kautta annon jälkeisen vakaan tilan huippupitoisuutta edeltävän ajan (t_{max}) mediaani oli sedatsuridiinilla 3 tuntia (vaihteluväli: 0,5–7,9) ja desitabiinilla 1 tunti (vaihteluväli: 0,3–3). Samanaikainen anto sedatsuridiinin kanssa lisäsi desitabiinin oraalista suhteellista biologista hyötyosuutta siinä määrin, että systeeminen altistus (AUC) vastasi laskimoon annettavalla desitabiinilla saavutettavaa altistusta. Sedatsuridiinin biologinen hyötyosuus oli 20,7 % (vaihteluväli 12,7 % – 25,6 %).

Ruoan vaikutusta arvioivassa vaihtovuorotutkimuksessa, johon osallistui 16 potilasta, lääkevalmisteen anto runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian kanssa vähensi kokonaisaltistusta desibatiinille (AUC) noin 40 %:lla sekä pienensi C_{max}-pitoisuutta 54 %:lla. Sedatsuridiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) pidentyi hieman, mutta ateria ei muuttanut systeemistä altistusta merkittävästi.

Jakautuminen

Desitabiini

Desitabiini sitoutuu noin 5-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Vakaan tilan näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) on 417 litraa (54 %).

Sedatsuridiini

Sedatsuridiini sitoutuu noin 35-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) on 296 litraa (51 %).

Biotransformaatio

Desitabiini

Desitabiini metaboloituu pääasiassa deaminoitumalla sytidiinideaminaasien välityksellä sekä hajoamalla fysiokemiallisesti fysiologisissa olosuhteissa.

Sedatsuridiini

Sedatsuridiinin pääasiallinen metaboliareitti on fysiokemiallinen muuntuminen epimeeriksi maha-suolikanavassa ennen imeytymistä.

Eliminaatio

Desitabiini

Suun kautta annetun Inaqovi-kerta-annoksen jälkeinen desitabiinin keskimääräinen (CV%) terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 1,2 tuntia (23 %). Näennäinen vakaan tilan oraalinen puhdistuma (CL/F) oli 197 l/h. Desitabiinin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen ja hajoaminen. Metaboliitit ja hajoamistuotteet erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Sedatsuridiini

Suun kautta annetun Inaqovi-kerta-annoksen jälkeinen sedatsuridiinin keskimääräinen (CV%) puoliintumisaika oli 6,3 tuntia (18 %). Keskimääräinen (CV%) näennäinen vakaan tilan oraalinen puhdistuma (CL/F) oli 25,6 l/h (159 %).

Sedatsuridiinin kaksi pääasiallista eliminaatioreittiä ovat erittyminen munuaisten kautta kanta-aineena sekä epimeeriksi muuntuminen (ja sen jälkeinen epimeerin munuaisten kautta erittyminen). Suun kautta annetusta radiomerkitystä sedatsuridiinin 100 mg:n kerta-annoksesta 46 % erittyi virtsaan (17,1 % muuttumattomana) ja 51 % ulosteeseen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Desitabiinin huippupitoisuuden (C_{max}) ja AUC-arvon havaittiin suurenevan suurin piirtein suhteessa annokseen annosalueella 20–40 mg, kun annokset annettiin yhdessä 100 mg:n sedatsuridiiniannoksen kanssa.

Sedatsuridiinialtistus arvioidulla annosalueella 40–100 mg kerran päivässä lisääntyi suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

Iällä, sukupuolella, painolla ja kehon pinta-alalla ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta desitabiinin ja sedatsuridiinin farmakokineettisiin parametreihin Inaqovi-valmisteen annon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Desitabiinin ja sedatsuridiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu muodollisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joiden munuaistoiminta oli normaalia (n = 65), sekä potilaita, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 129) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (n = 103). Munuaisten vajaatoiminta lisää sedatsuridiinialtistusta (koska kanta-aineen munuaisten kautta erittyminen on keskeinen eliminaatioreitti) ja mahdollisesti myös desitabiinille (koska sedatsuridiinialtistuksen lisääntymisellä on desitabiinin metaboloitumista vähentävä vaikutus). Desitabiini eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, eikä kanta-ainetta erity munuaisten kautta. Tutkimuksiin otettiin vain kolme potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, eikä yhtäkään potilasta, jolla oli loppuvaiheen munuaissairaus. Ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Desitabiinin ja sedatsuridiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu muodollisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin otettiin hyvin vähän potilaita, joiden maksan toiminta oli heikentynyt. Maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan merkittävää vaikutusta desitabiini- tai sedatsuridiinialtistukseen, koska sedatsuridiini ei metaboloidu maksassa ja koska desitabiinia metaboloivaa sytidiinideaminaasia esiintyy useissa kudoksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus, mutageenisuus ja hedelmällisyyden heikentyminen

Desitabiinilla, sedatsuridiinilla tai niiden yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Desitabiini oli mutageeninen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Desitabiini lisäsi mutaatioiden esiintyvyyttä hiiren L5178Y-lymfoomasolulinjassa ja aiheutti mutaatioita *Escherichia coli* lac-I -siirtogeenissä desitabiinia saaneiden hiirten paksusuolen DNA:ssa. Desitabiini aiheutti myös kromosomien uudelleenjärjestymistä banaanikärpästen toukissa.

Sedatsuridiini oli mutageeninen bakteereilla tehdyssä käänteismutaatiotestissä (Ames-testissä) sekä genotoksinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustutkimuksessa *in vitro*. Sedatsuridiinin genotoksisuusarvioinnin tulos oli negatiivinen kolmessa *in vivo* -tutkimuksessa: hiiren mikrotumatestissä, komeettatestissä ja Pig-A-testissä.

Hedelmällisyyttä ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa eläinkokeissa havaittiin lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Uroshiirillä, joille annettiin desitabiinia injektioina vatsaonteloon annoksilla 0,15; 0,3 tai 0,45 mg/m^2 (noin 0,3–1 % suositellusta kliinisestä annoksesta) 3 kertaa viikossa 7 viikon ajan, havaittiin kivesten painon alentumista, histologisia poikkeavuuksia ja huomattavaa siittiöiden määrän laskua annoksilla ≥ 0,3 mg/m^2. Naarailla, jotka parittelivat desitabiinia ≥ 0,3 mg/m^2 annoksilla saaneiden urosten kanssa, havaittiin tiinehtyvyyden laskua ja ennen implantaatiota kuolleiden alkioiden määrän huomattavaa nousua.

Desitabiinia annettiin urosrotille suun kautta annoksella 0,75; 2,5 tai 7,5 mg/kg/vrk viisi antopäivää ja 23 taukopäivää käsittävinä sykleinä yhteensä 90 päivän ajan. Annoksilla ≥ 0,75 mg/kg (noin ≥ 3-kertainen potilaiden altistus suositellulla kliinisellä annoksella AUC-arvon perusteella) havaittiin kivesten ja lisäkivesten painon alentumista, histologisia poikkeavuuksia ja siittiöiden määrän laskua.

Sedatsuridiinia annettiin uros- ja naarashiirille suun kautta annoksella 100, 300 tai 1 000 mg/kg/vrk seitsemän antopäivää ja 21 taukopäivää käsittävinä sykleinä yhteensä 91 päivän ajan. Annoksilla 1 000 mg/kg (noin ≥ 108-kertainen potilaiden altistus suositellulla kliinisellä annoksella) havaittiin kivesten, lisäkivesten ja munasarjojen histologisia poikkeavuuksia ja siittiöiden määrän laskua. Näiden löydösten korjaantumisesta havaittiin näyttöä 3 viikon hoitotauon jälkeen.

Teratogeeniset vaikutukset

Kirjallisuudessa esiintyneen näytön perusteella desitabiini voi olla karsinogeeninen. Saatavilla olevat tiedot *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksista osoittavat desitabiinin voivan olla genotoksinen. Kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot osoittavat myös, että desitabiinilla on haitallinen vaikutus kaikkiin lisääntymiskierron osa-alueisiin, mukaan lukien hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen ja postnataaliseen kehitykseen. Rotilla ja kaneilla tehtyjen useita syklejä käsittävien toistuvan altistuksen toksisuutta arvioivien tutkimusten perusteella ensisijainen toksisuusmekanismi oli myelosuppressio,

mukaan lukien luuytimeen kohdistuvat vaikutukset, joka korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi havaittiin maha-suolikanavan toksisuutta sekä uroksilla kivesten surkastumista, joka ei korjaantunut tutkimussuunnitelman mukaisten palautumisjaksojen aikana.

Desitabiinin yleinen toksisuusprofiili oli samankaltainen vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla kuin vanhemmilla rotilla. Vastasyntyneille ja nuorille rotille annetut myelosuppressiota aiheuttavat annokset eivät vaikuttaneet neurobehavioraaliseen kehitykseen tai lisääntymiskykyyn.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E466)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Polyeteeniglykoli (E1521)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 kalvopäällysteistä tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksissa, joissa on laminoitua kuivatusainetta (3-kerroksinen kylmämuovattava alumiini-muovi).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Inaqovi kalvopäällysteisten tablettien turvallinen käsitteleminen

Inaqovi kalvopäällysteisten tablettien käsittelyssä on noudatettava voimassa olevia paikallisia suosituksia ja/tai määräyksiä, jotka koskevat sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä.

Inaqovi kalvopäällysteisten tablettien käsitteleminen on riskitöntä edellyttäen, että tabletin ulompi päällyste on ehjä.

Inaqovi kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata eikä halkaista.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä sytotoksisten lääkevalmisteiden hävittämistä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1756/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 lllertissen
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inaqovi 35 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
desitabiini/sedatsuridiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg desitabiinia ja 100 mg sedatsuridiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
5 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1756/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletit
decitabine/cedazuridine

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Inaqovi 35 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
desitabiini/sedatsuridiini

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Inaqovi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Inaqovi on
Inaqovi on syöpälääke. Sen sisältämät vaikuttavat aineet ovat desitabiini ja sedatsuridiini.

Mihin Inaqovi-valmistetta käytetään
Inaqovi-valmistetta käytetään yksittäishoitona akuutin myelooisen leukemian (AML) hoitoon aikuisille, joille solunsalpaajahoito ei sovellu. Inaqovi-hoitoa annetaan vastatodettuun AML:ään.

AML on syöpä, joka vaikuttaa luuydinsoluiksi kutsuttuihin valkosoluihin. AML:ssä luuydinsolut lisääntyvät ja kasvavat hyvin nopeasti luuytimessä ja veressä.

Miten Inaqovi toimii
Inaqovi sisältää kahta eri vaikuttavaa ainetta, jotka toimivat eri tavoilla. Desitabiini vaikuttaa estämällä syöpäsolujen kasvua ja tappamalla niitä. Sedatsuridiini ei vaikuta suoraan syöpäsoluihin, vaan se estää desitabiinin hajoamista. Siten se lisää desitabiinin määrää elimistössä ja auttaa tehostamaan desitabiinin vaikutusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Inaqovi-valmistetta

Älä ota Inaqovi-valmistetta
- jos olet allerginen desitabiinille tai sedatsuridiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät (ks. kohta 2, Imetys).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Inaqovi-valmistetta
- jos sinulla on keuhko-ongelmia
- jos sinulla on maksaongelmia
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on sydänongelmia.

Luuydinlama ja erilaistumisoireyhtymä
Inaqovi voi aiheuttaa vakavan luuydinlaman (tila, jossa luuydin ei pysty tuottamaan tarpeeksi verisoluja) tai vakavan immuunireaktion, jota kutsutaan erilaistumisoireyhtymäksi. Kumpikin niistä voi johtaa kuolemaan.
Hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos havaitset niiden merkkejä ja oireita (ks. kohta 4).

Sydän- ja verisuonitaudit
Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on joskus ollut sydänongelmia, jotta sinua voidaan seurata sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden varalta.

Verikokeet
Sinulle tehdään verikokeita hoidon aikana. Verikokeita tehdään ennen Inaqovi-hoidon aloittamista, jokaisen hoitosyklin alussa sekä silloin, jos havaitset luuydinlaman merkkejä tai oireita. Verikokeilla selvitetään
- onko sinulla riittävästi verisoluja
- toimivatko maksasi ja munuaisesi normaalisti.

Lääkäri saattaa muuttaa tai viivästyttää Inaqovi-annoksiasi. Lääkäri saattaa myös antaa sinulle lääkkeitä, jotka auttavat ehkäisemään infektioita.

Lapset ja nuoret
Inaqovi-valmistetta ei saa antaa alle lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Tätä lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Inaqovi
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Inaqovi-hoidon aloittamista, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Inaqovi saattaa vaikuttaa siihen, miten jotkin muut lääkkeet toimivat, etenkin jos otat myös muita syöpälääkkeitä, kuten
- sytarabiinia, gemsitabiinia tai atsasitidiinia.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus
Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Inaqovi-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, koska se voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Jos voit tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestiä ennen Inaqovi-hoidon aloittamista.

Ehkäisy
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sekä Inaqovi-hoidon aikana että 6 kuukauden ajan viimeisen Inaqovi-annoksen ottamisen jälkeen.

Miesten, joiden naiskumppani voi tulla tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sekä Inaqovi-hoidon aikana että 3 kuukauden ajan viimeisen Inaqovi-annoksen ottamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa tehokkaimmasta sinulle sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Imetys
Älä imetä Inaqovi-hoidon aikana. Ei tiedetä, kulkeutuuko Inaqovi-valmistetta rintamaitoon ja voiko se aiheuttaa haittaa lapsellesi.

Miesten ja naisten hedelmällisyys
Inaqovi saattaa vaikuttaa hedelmällisyyteen. Ei tiedetä, onko tällainen vaikutus pysyvä. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista, jos sinulla on kysymyksiä tästä, tai jos haluat pakastaa spermaasi tai munasolujasi ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Inaqovi saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinua väsyttää tai huimaa Inaqovi-valmisteen ottamisen jälkeen, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

Inaqovi sisältää laktoosia ja natriumia
Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Inaqovi-valmistetta otetaan

Tätä lääkettä määrää sinulle syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on 1 tabletti kerran päivässä hoitosyklin ensimmäisten 5 päivän ajan. Tämän jälkeen lääkkeen ottamisessa pidetään 23 päivää taukoa. Yhden hoitosyklin pituus on 28 päivää.

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa, suunnilleen samaan aikaan joka päivä.
- Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja, jotta lääkettä ei joudu iholle tai jauheena ilmaan.
- Inaqovi on ilman ruokaa, koska ruoka voi heikentää lääkkeen tehoa. Ota Inaqovi 2 tuntia ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen.

Inaqovi-valmistetta otetaan yleensä vähintään 4 hoitosyklin ajan. Lääkäri määrää sinulle säännöllisiä verikokeita tarkistaakseen, kuinka hyvin reagoit hoitoon. Lääkäri saattaa viivästyttää annoksia tai muuttaa hoitosyklien määrää sen mukaan, miten reagoit hoitoon.

Jos oksennat
Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota uutta annosta samana päivänä. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle toista lääkettä, jota otetaan ennen jokaista Inaqovi-annosta hoidonaikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi.

Jos otat enemmän Inaqovi-valmistetta kuin sinun pitäisi
Yliannostus voi aiheuttaa luuydinlaman, sepsiksen (”verenmyrkytyksen”) tai keuhkokuumeen (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset). Jos otat enemmän Inaqovi-valmistetta kuin sinun pitäisi, **hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon**.

Jos unohdat ottaa Inaqovi-valmistetta
Jos annos on jäänyt väliin alle 12 tuntia sen tavanomaisesta ottamisajasta, ota annos mahdollisimman pian ja jatka sitten tavanomaisen päivittäisen annosaikataulun noudattamista.

Jos annoksen väliin jäämisestä on kulunut yli 12 tuntia, älä ota annosta vaan ota seuraava annos vasta seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan. Pidennä hoitojaksoa yhdellä päivällä jokaista väliin jäänyttä annosta kohden. Varmista, että otat yhteensä 5 kerran päivässä otettavaa annosta jokaisen syklin aikana.

Jos lopetat Inaqovi-valmisteen oton
Jos lopetat tämän lääkkeen oton, syöpäsi ei välttämättä ole enää hallinnassa ja syöpäsi oireet voivat ilmetä uudelleen. Tämän vuoksi lopeta tämän lääkkeen käyttö vain lääkärin määräyksestä.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:
- **kuume**: tämä saattaa olla merkki valkosolujen niukkuudesta johtuvasta infektiosta (**hyvin yleinen** - saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- **rintakipu tai hengenahdistus (johon voi myös liittyä kuumetta tai yskää)**: nämä saattavat olla merkkejä keuhkokuumeesta (**hyvin yleinen** - saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä) tai interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi kutsutusta keuhkotulehduksesta (yleisyys tuntematon)
- **verenvuoto, mukaan lukien veri ulosteessa, nenäverenvuoto tai lisääntynyt mustelmaherkkyys**: tämä saattaa olla merkki verisolujen (verihiutaleiden ja punasolujen) niukkuudesta (**yleinen** - saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- **liikkumis-, puhe-, ymmärtämis- tai näkövaikeudet, äkillinen voimakas päänsärky, kouristuskohtaus tai minkä tahansa kehonosan puutuminen tai heikkous**: nämä saattavat olla merkkejä kallonsisäisestä verenvuodosta (**yleinen** - saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- **huimaus, heikotus, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen, voimattomuus, hengenahdistus, vähentynyt virtsaaminen, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vilunväristykset tai palelu, ihon kylmänhikisyys, hikoilu tai yskä**: nämä saattavat olla merkkejä veren infektiosta (”verenmyrkytyksestä” eli sepsiksestä) (**hyvin yleinen** - saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- **kuume, yskä, hengitysvaikeudet, ihottuma, vähentynyt virtsaaminen, hypotensio (alhainen verenpaine), käsivarsien tai säärien turvotus** ja **nopea painon nousu:** nämä saattavat olla merkkejä vakavasta immuunireaktiosta (erilaistumisoireyhtymästä) (yleisyys tuntematon).

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- virtsatieinfektio
- bakteeri-, virus- tai sieni-infektio
- korkea verensokeri
- kivuliaasta suun limakalvon tulehduksesta johtuvat suun tai kielen haavaumat
- ripuli
- pahoinvointi ja oksentelu
- muutokset maksan toimintakokeiden tuloksissa (ALAT-, ASAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen nousu).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- sivuontelotulehdus
- päänsärky
- suolitulehdus (neutropeeninen koliitti).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrien lasku
- äkillinen kuume, johon liittyy useita punaisia tai sinipunaisia, koholla olevia, kivuliaita läiskiä iholla, yleensä käsivarsissa, jaloissa, vartalossa, kasvoissa tai kaulassa (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi eli Sweetin oireyhtymä)
- sydänlihassairaus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Inaqovi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Inaqovi sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat desitabiini ja sedatsuridiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg desitabiinia ja 100 mg sedatsuridiinia.
- Muut aineet ovat:
  Inaqovi sisältää laktoosia ja natriumia, ks. kohta 2.
  Tabletin ydin
  laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), kroskarmelloosinatrium (E466), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti (E572).
  Kalvopäällyste
  polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), polyeteeniglykoli (E1521), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Inaqovi-tabletit ovat punaisia, soikeita, kaksoiskuperia, halkaisijaltaan 14 mm:n kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toinen puoli on merkitsemätön ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”H35”.

Tabletit ovat 5 tablettia sisältävissä läpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Alankomaat

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

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

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 lllertissen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
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

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

Luxembourg/Luxemburg
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.
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 hf.
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.