

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Inaqovi 35 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg decitabina (decitabine) i 100 mg cedazuridina (cedazuridine).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 306 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Crvena, ovalna, bikonveksna tableta promjera 14 mm, bez oznaka s jedne strane i s utisnutom oznakom „H35” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Inaqovi je indiciran u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju.

Inaqovi je u kombinaciji s venetoklaxsom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkološkom liječenju.

Doziranje

Monoterapija

Preporučena doza lijeka Inaqovi je 1 tableta jednom dnevno od 1. do 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Ciklusi se ponavljaju svakih 28 dana. Liječenje se treba nastaviti tijekom najmanje 4 ciklusa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Za potpun ili djelomičan odgovor može trebati više od 4 ciklusa.

- Ne preporučuje se zamjena intravenskim decitabinom tijekom ciklusa.
- Potrebno je razmotriti premedikaciju uobičajenim antiemetičima prije svake doze radi minimizacije mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.4).
- U bolesnika u kojih se pojave hematološki i nehematološki toksični učinci potrebno je razmotriti odgodu primjene ili smanjenje doze po ciklusu (vidjeti „Prilagodba doze”).

U kombinaciji s venetoklaksom

Preporučena doza lijeka Inaqovi je 1 tableta jednom dnevno od 1. do 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Ciklusi se ponavljaju svakih 28 dana. Preporučuje se nastavak liječenja tijekom najmanje 4 ciklusa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

- Ne preporučuje se zamjena intravenskim decitabinom tijekom ciklusa.
- Potrebno je razmotriti premedikaciju uobičajenim antiemetičima prije svake doze radi minimizacije mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.4).
- U bolesnika u kojih se pojave hematološki i nehematološki toksični učinci potrebno je razmotriti odgodu primjene ili smanjenje doze po ciklusu (vidjeti „Prilagodba doze”).
- U bolesnika liječenih venetoklaksom može se razviti sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Dodatne informacije vidjeti u dijelovima 4.2, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za venetoklaks.
- Informacije o doziranju venetoklaksa navedene su u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Propuštena ili povraćena doza

- Ako bolesnik propusti uzeti dozu, a nije prošlo više od 12 sati od vremena kada ju obično uzima, bolesnik mora uzeti propuštenu dozu što prije te nastaviti s uobičajenim dnevnim rasporedom doziranja.
- Ako bolesnik propusti uzeti dozu, a prošlo je 12 sati ili više od vremena kada ju obično uzima, bolesnik mora pričekati i uzeti dozu sljedeći dan u uobičajeno vrijeme te produžiti razdoblje uzimanja lijeka za jedan dan za svaku propuštenu dozu, kako bi uzeo 5 dnevnih doza u svakom ciklusu.
- Ako bolesnik povrati nakon uzimanja lijeka, nije potrebno uzeti dodatnu dozu taj dan. Sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme te nastaviti s uobičajenim dnevnim uzimanjem doze bez produživanja razdoblja uzimanja lijeka.

Prilagodba doze

Monoterapija

Hematološke nuspojave

Ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od $1,0 \times 10^9/l$ i broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$ u odsutnosti aktivne bolesti, sljedeći ciklus mora se odgoditi. Mora se pratiti kompletna krvna slika (KKS) dok ABN ne bude $1,0 \times 10^9/l$ ili veći te broj trombocita $50 \times 10^9/l$ ili veći.

U odsutnosti aktivne bolesti:

- Ako dođe do oporavka hematoloških parametara (ABN najmanje $1,0 \times 10^9/l$ i trombociti najmanje $50 \times 10^9/l$) unutar 2 tjedna od zadnjeg ciklusa liječenja, treba nastaviti liječenje istom dozom.

- Ako ne dođe do oporavka hematoloških parametara (ABN najmanje $1,0 \times 10^9/l$ i trombociti najmanje $50 \times 10^9/l$) unutar 2 tjedna od zadnjeg ciklusa liječenja:
 - Liječenje se mora odgoditi za najviše još 2 tjedna, TE TAKOĐER
 - Bolesnik mora nastaviti liječenje uz smanjenu ukupnu dozu po ciklusu, tj. primjenu od 1. do 4. dana. Ako je nakon smanjenja doze mijelosupresija i dalje prisutna, potrebno je razmotriti daljnje smanjenje doze prema redoslijedu navedenom u tablici 1.
 - U sljedećim ciklusima potrebno je zadržati istu dozu ili je povećati, kako je klinički indicirano.

U bolesnika s aktivnom bolešću treba provesti najmanje 4 ciklusa liječenja.

Tablica 1: Preporučeno smanjenje doze lijeka Inaqovi kod mijelosupresije

Smanjenje doze	Doza
Prvo	1 tableta jednom dnevno od 1. do 4. dana
Drugo	1 tableta jednom dnevno od 1. do 3. dana
Treće	1 tableta jednom dnevno 1., 3. i 5. dana

U slučaju perzistirajuće teške neutropenije i febrilne neutropenije mora se uvesti potpuno liječenje (vidjeti dio 4.4).

Nehematološke nuspojave

Naredni ciklusi liječenja moraju se odgoditi te nakon oporavka nastaviti s istom ili smanjenom dozom u slučaju sljedećih nehematoloških nuspojava:

- Kreatinin u serumu 2 mg/dl ili veći
- Bilirubin u serumu 2 x GGN (gornja granica normale) ili veći
- Alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST) 2 x GGN ili veća
- Aktivna ili nekontrolirana infekcija.

Prilagodba doze za sve druge nuspojave 3. ili višeg stupnja treba biti u skladu sa smjernicama ustanove.

U kombinaciji s venetoklaksom

Broj krvnih stanica mora se često pratiti do povlačenja citopenija. Prilagodba doze i prekidi primjene doze zbog citopenija ovise o statusu remisije. Prvi dan ciklusa doziranja lijeka Inaqovi treba uskladiti s onim za doziranje venetoklaksa. Za 1. ciklus, procjena odgovora koštane srži može se provesti već 22. dana. U slučaju izostanka remisije (blasti koštane srži $< 5\%$), raspored doziranja lijeka Inaqovi ne smije se odgađati.

Hematološke nuspojave

Prije početka liječenja lijekom Inaqovi i prije svakog ciklusa potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku te je pratiti sve dok se broj neutrofila i trombocita ne vrati na 1. ili 2. stupanj (vidjeti dio 4.4).

- Ako dođe do oporavka hematoloških parametara (ABN najmanje $1,0 \times 10^9/l$ i trombociti najmanje $50 \times 10^9/l$) unutar 2 tjedna od zadnjeg ciklusa liječenja, treba nastaviti liječenje istom dozom.
- Ako ne dođe do oporavka hematoloških parametara (ABN najmanje $1,0 \times 10^9/l$ i trombociti najmanje $50 \times 10^9/l$) unutar 2 tjedna od postizanja remisije, liječenje lijekom Inaqovi mora se odgoditi za najviše još 2 tjedna, a smanjenje broja dana primjene lijeka Inaqovi po ciklusu treba razmotriti u skladu s tablicom 2.

Tablica 2: Preporučeno smanjenje doze lijeka Inaqovi zbog nuspojava

Smanjenje doze	Doza
Prvo	1 tableta jednom dnevno od 1. do 3. dana
Drugo	1 tableta jednom dnevno 1., 3. i 5. dana
Treće	1 tableta jednom dnevno 1. i 3. dana

U slučaju perzistirajuće teške neutropenije i febrilne neutropenije mora se uvesti potpuno liječenje (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze zbog hematoloških nuspojava povezanih s venetoklaksom moraju se provoditi prema uputama u sažetku opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Nehematološke nuspojave

Za 3. ciklus i nadalje, smanjenja doze lijeka Inaqovi zbog nehematoloških nuspojava navedena su u tablici 2.

Prilagodbe doze zbog nehematoloških nuspojava povezanih s venetoklaksom moraju se provoditi prema uputama u sažetku opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije procijenjena. Ako dođe do pogoršanja funkcije jetre, bolesnika treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba početne doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) mora se pratiti zbog veće mogućnosti razvoja nuspojava. Inaqovi nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inaqovi u pedijatrijskoj populaciji (mlađi od 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Monoterapija i u kombinaciji s venetoklaksom

Inaqovi se primjenjuje peroralno. Tablete se moraju progutati cijele, s vodom, u približno isto vrijeme svakog dana. Hrana se ne smije konzumirati 2 sata prije i 2 sata poslije uzimanja lijeka kako bi se izbjegao rizik od smanjenja djelotvornosti (vidjeti dio 4.5).

Inaqovi se ne smije žvakati, drobiti ni lomiti kako bi se izbjegao doticaj s kožom ili oslobađanje djelatne tvari u zrak.

Inaqovi je citotoksičan lijek. Za pravilne postupke pri rukovanju i odlaganju vidjeti dio 6.6.

U kombinaciji s venetoklaksom

Inaqovi se ne smije uzimati istodobno s venetoklaksom. Primjena lijeka Inaqovi i venetoklaksa treba biti u razmaku od najmanje 2 sata jer venetoklaks treba uzimati s hranom. Dodatne informacije vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

Tijekom liječenja može doći do ozbiljne mijelosupresije i smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.8).

Kako bi se pratio odgovor na liječenje i toksičnost, mora se napraviti kompletna krvna slika prije početka liječenja, prije svakog ciklusa te kada je klinički indicirano. Po potrebi se, kao terapija ili kao profilaksa, moraju primijeniti faktori rasta ili antiinfektivni lijekovi. Sljedeći ciklus mora se odgoditi te kasnije nastaviti s istom ili smanjenom dozom prema preporukama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma infekcije te ih što prije liječiti.

Sindrom tumorske lize

Za bolesnike koji uzimaju venetoklaks, zbog rizika od sindroma tumorske lize (TLS), dodatne informacije vidjeti u dijelovima 4.2, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Neutropenija

Potporno liječenje uključuje profilaktičku primjenu antibiotika i/ili primjenu faktora rasta (npr. G-CSF) za neutropeniju u skladu sa smjernicama ustanove. Za slučajeve u kojima se primjena mora odgoditi, vidjeti dio 4.2.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

U bolesnika koji su primali decitabin intravenski prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infekcijske etiologije. Bolesnika u kojeg dođe do akutnog nastupa ili neobjašnjivog pogoršanja plućnih simptoma potrebno je pažljivo pregledati kako bi se isključio IBP. Ako se potvrdi IBP, mora se započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Prilikom primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bolesnika koji razviju znakove i simptome oštećenja funkcije jetre potreban je oprez. Pretrage funkcije jetre moraju se napraviti prije početka liječenja, prije svakog ciklusa te kada je klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Prilikom primjene lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) potreban je oprez. Pretrage funkcije bubrega moraju se napraviti prije početka liječenja, prije svakog ciklusa te kada je klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolest srca

Bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili klinički nestabilnom bolešću srca u anamnezi bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja pa stoga sigurnost i djelotvornost lijeka u ovih bolesnika nije ustanovljena. Nakon stavljanja intravenskog decitabina u promet prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije s dekompenzacijom srca, koja se u nekim slučajevima povukla nakon prekida liječenja, smanjenja doze ili korektivnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se, osobito one s bolešću srca u anamnezi, mora pratiti zbog mogućih znakova i simptoma zatajenja srca.

Sindrom diferencijacije

Tijekom razdoblja nakon stavljanja intravenskog decitabina u promet prijavljeni su slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoične kiseline) (vidjeti dio 4.8). Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Pri prvoj pojavi simptoma i znakova koji upućuju na sindrom diferencijacije mora se razmotriti liječenje visokim dozama intravenskih kortikosteroida i praćenje hemodinamičkog stanja. Liječenje se mora privremeno prekinuti dok se simptomi ne povuku, a ako se liječenje nastavlja, preporučuje se oprez.

Primjena antiemetika

Tijekom liječenja može doći do pojave mučnine i povraćanja. Potrebno je razmotriti primjenu standardnih antiemetika prije svake doze radi minimizacije mučnine i povraćanja.

Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na lijek Inaqovi

Decitabin i cedazuridin nisu supstrati ni inhibitori citokroma P450 (CYP450), stoga se ne očekuju interakcije s inhibitorima ili induktorima citokroma.

Inhibitori citidin deaminaze

Budući da je decitabin supstrat enzima citidin deaminaze (CDA), koji metabolizira decitabin u inaktivni deaminirani oblik, potrebno je izbjegavati druge lijekove koji inhibiraju CDA jer istodobna primjena može dovesti do povećane izloženosti decitabinu.

Utjecaj lijeka Inaqovi na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira citidin deaminaza

Cedazuridin je inhibitor CDA i stoga povećava izloženost decitabinu nakon peroralne primjene. Istodobna primjena lijeka Inaqovi s lijekovima koje metabolizira CDA (tj. citarabin, gemcitabin, azacitidin) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tim lijekovima s mogućim povećanjem njihove toksičnosti. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Inaqovi s lijekovima koje primarno metabolizira CDA.

Hrana

Pokazalo se da je ukupna izloženost decitabinu smanjena kad se decitabin primjeni uz visokokalorični obrok s visokim udjelom masti ili niskokalorični obrok s niskim udjelom masti (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala decitabina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije te izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Inaqovi i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Muškarci trebaju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju lijek Inaqovi i još 3 mjeseca nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

Primjena decitabina i cedazuridina s hormonskim kontraceptivima nije ispitana.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni decitabina i cedazuridina u trudnica ograničeni.

Na temelju rezultata ispitivanja embriofetalne toksičnosti provedenih u životinja (vidjeti dio 5.3) lijek Inaqovi može štetno djelovati na plod kada se primjenjuje u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Inaqovi tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja sve žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću. Ako se lijek Inaqovi primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, bolesnicu treba informirati o mogućoj opasnosti za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se decitabin, cedazuridin ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Inaqovi je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju decitabina i cedazuridina na plodnost u ljudi. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa uočeno je štetno djelovanje na jajnike i testise, uključujući i mutagenost. S obzirom na to da zbog liječenja može doći do neplodnosti, prije početka liječenja muškarci

trebaju zatražiti savjet o čuvanju sperme, a žene reproduktivne dobi trebaju se savjetovati o krioprezervaciji oocita. Prije početka liječenja ili planiranja trudnoće moraju se uzeti u obzir navedene smjenice (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Inačovi umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da za vrijeme liječenja mogu imati nuspojave kao što je anemija. Stoga je pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potreban oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Inačovi procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3 (ASTX727-02-EU) u kojem je 80 bolesnika s AML-om primalo lijek u monoterapiji i u ispitivanju faze 1/2 (ASTX727-07) gdje je 189 bolesnika s AML-om primalo lijek Inačovi u kombinaciji s venetoklaksom. Ukupan sigurnosni profil lijeka Inačovi opisan je u nastavku te obuhvaća i poznati sigurnosni profil intravenskog decitabina.

U bolesnika koji su primali lijek u ispitivanjima ASTX727-02-EU i ASTX727-07, najčešće nuspojave ($\geq 20\%$), uključujući nuspojave 3. stupnja, bile su trombocitopenija (ASTX727-02-EU) i febrilna neutropenija (ASTX727-07).

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 20\%$) bile su febrilna neutropenija, sepsa i pneumonija.

Smrtni ishod tijekom liječenja zabilježen je u 24 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do smrti uključivale su pneumoniju (8 %), sepsu (3 %) i krvarenje u središnjem živčanom sustavu u prisutnosti trombocitopenije (3 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosna procjena nuspojava velikim se dijelom temelji na iskustvu s primjenom lijeka Dacogen u bolesnika s AML-om. Sigurnost lijeka Inačovi u odraslih bolesnika procijenjena je u populaciji za procjenu sigurnosti koja je uključivala bolesnike s AML-om iz ispitivanja faze 3 (ASTX727-02-EU, N = 80) i ispitivanja faze 1/2 lijeka Inačovi u kombinaciji s venetoklaksom (ASTX727-07, N = 189).

U tablici 3 navode se nuspojave povezane s lijekom Inačovi koji su bolesnici s AML-om primali u monoterapiji (N = 80) ili u kombinaciji s venetoklaksom (N = 189), ili povezane s intravenskim decitabinom prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su svrstane prema učestalosti te poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave uočene uz lijek Inaqovi, lijek Inaqovi u kombinaciji s venetoklaksom ili uz intravensko liječenje decitabinom u bolesnika s AML-om

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam ^a	Monoterapija AML-a (N = 80), kombinirana terapija AML-a (N = 189) ili intravenski decitabin	
		Svi stupnjevi prema CTCAE-u Učestalost	3. do 4. stupanj prema CTCAE-u Učestalost
Infekcije i infestacije	Sve druge infekcije (virusne, bakterijske, gljivične) ^b	Vrlo često	Vrlo često
	Pneumonija	Vrlo često	Vrlo često
	Sepsa ^c	Vrlo često	Često
	Infekcija mokraćnog sustava ^d	Vrlo često	Često
	Sinusitis (uključujući gljivični i bakterijski ^e)	Često ^e	Često ^e
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
	Trombocitopenija ^{f,g}	Vrlo često	Vrlo često
	Anemija ^f	Vrlo često	Vrlo često
	Neutropenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
	Febrilna neutropenija	Vrlo često	Vrlo često
	Pancitopenija ^h	Manje često ^h	Manje često ^h
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Sindrom diferencijacije ⁱ	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija ^f	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Često
Srčani poremećaji	Kardiomiopatija ^j	Manje često ^j	Manje često ^j
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Epistaksa	Često	Često
	Intersticijska bolest pluća	Nepoznato	Nepoznato
	Stomatitis ^k	Vrlo često	Često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam ^a	Monoterapija AML-a (N = 80), kombinirana terapija AML-a (N = 189) ili intravenski decitabin	
		Svi stupnjevi prema CTCAE-u Učestalost	3. do 4. stupanj prema CTCAE-u Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Vrlo često	Manje često
	Proljev ^l	Vrlo često	Često ^l
	Povraćanje ^l	Vrlo često	Često ^l
	Neutropenijski kolitis ^m	Često	Često
Poremećaji jetre i žuč	Povišena aspartat aminotransferaza ^f	Vrlo često	Često
	Povišena alanin aminotransferaza ^f	Vrlo često	Često
	Povišena alkalna fosfataza ^f	Vrlo često	Često
	Povišen bilirubin ^f	Vrlo često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akutna febrilna neutrofilna dermatoma (Sweetov sindrom) ⁿ	Manje često ⁿ	Nije primjenjivo ^o
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Vrlo često	Često

^a Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu lijeka temelji se na CIOMS III konvenciji

^b Najčešće uočeno uključuje analni apsces, anorektalnu infekciju, bakterijemiju, celulitis, infekciju herpesvirusom, kandidijazu, infekciju kože, infekciju virusom varicella-zoster

^c Najčešće uočeno uključuje sepsu, septički šok, sistemsku kandidijazu i urosepsu

^d Najčešće uočeno uključuje bakteriuriju, cistitis, infekciju mokraćnog sustava

^e Bakterijski sinusitis (uzročnik nije naveden) nije uočen u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočen je u kliničkim ispitivanjima intravenskog decitabina s učestalošću „često”

^f Na temelju laboratorijskih vrijednosti

^g Trombocitopenija može dovesti do krvarenja i hemoragijskih reakcija koje mogu imati smrtni ishod

^h Pancitopenija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, nije uočena u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočena je u kliničkim ispitivanjima intravenskog decitabina s učestalošću „manje često”

ⁱ Sindrom diferencijacije i intersticijska bolest pluća nisu uočeni u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočeni su uz primjenu intravenskog decitabina nakon stavljanja lijeka u promet

^j Kardiomiopatija nije uočena u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočena je u kliničkim ispitivanjima intravenskog decitabina s učestalošću „manje često”

^k Najčešće uočeno uključuje aftozni ulkus, glositis, stomatitis, ulceracije na jeziku

^l Proljev i povraćanje 3. do 4. stupnja nisu uočeni u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočeni su u kliničkim ispitivanjima intravenskog decitabina s učestalošću „često”

^m Upala cekuma (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) nije uočena u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočena je uz primjenu intravenskog decitabina nakon stavljanja lijeka u promet

ⁿ Akutna febrilna neutrofilna dermatoma nije uočena u kliničkom ispitivanju lijeka Inaqovi, međutim uočena je u kliničkim ispitivanjima intravenskog decitabina (svi stupnjevi) s učestalošću „manje često”

^o Nije primjenjivo (3. do 4. stupanj): Nuspojava nije uočena uz lijek Inaqovi ni uz intravenski decitabin, ni u kliničkim ispitivanjima ni nakon stavljanja lijeka u promet

CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje

Opis odabranih nuspojava

Hematološke nuspojave

Najčešće prijavljene hematološke nuspojave povezane s liječenjem uključivale su leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju, neutropeniju i febrilnu neutropeniju. Te su nuspojave manifestacija mijelosupresije i mogu se prezentirati kao pancitopenija.

U liječenih su bolesnika u sklopu teške trombocitopenije prijavljene i ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, kao što su gastrointestinalno krvarenje i cerebralno krvarenje. Krvarenje se može pojaviti i u očima, koži i sluznicama (u usnoj šupljini te anorektalno).

Hematološke nuspojave lijeka moraju se zbrinjavati rutinskim praćenjem KKS-a i ranom primjenom potpornog liječenja po potrebi. Potporno liječenje uključuje profilaktičku primjenu antibiotika i/ili primjenu faktora rasta (npr. G-CSF) za neutropeniju te transfuziju za anemiju ili trombocitopeniju u skladu sa smjernicama ustanove. Za slučajeve u kojima se liječenje mora odgoditi vidjeti dio 4.2.

Infekcije i infestacije

U bolesnika koji su primali lijek prijavljene su ozbiljne nuspojave povezane s infekcijama koje mogu imati smrtni ishod, kao što su septički šok, sepsa, pneumonija i druge infekcije (virusne, bakterijske i gljivične).

Poremećaji probavnog sustava

Tijekom liječenja su prijavljeni slučajevi enterokolitisa, uključujući neutropenijski kolitis. Enterokolitis može dovesti do septičkih komplikacija i može biti povezan sa smrtnim ishodom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

U bolesnika koji su primali decitabin intravenski prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infekcijske etiologije.

Sindrom diferencijacije

U bolesnika koji su primali decitabin intravenski prijavljeni su slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoične kiseline). Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod, a simptomi i klinički nalazi uključuju respiratorni distres, plućne infiltrate, vrućicu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo dobivanje na težini, pleuralni izljev, perikardni izljev, hipotenziju i disfunkciju bubrega. Sindrom diferencijacije može se pojaviti istodobno s leukocitozom ili bez nje. Također se mogu pojaviti sindrom kapilarnog curenja i koagulopatija (vidjeti dio 4.4).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Od bolesnika koji su primali lijek Inaqovi u kliničkim ispitivanjima faze 3 i faze 1/2, 39 % odnosno 28 % ih je bilo mlađe od 75 godina, a 61 % odnosno 72 % ih je imalo 75 godina i više. Sveukupno nisu uočene razlike u sigurnosti i djelotvornosti između bolesnika u dobi od 75 godina i starijih te onih mlađih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Predoziranje može pojačati mijelosupresiju i infekcije povezane s neutropenijom, kao što su pneumonija i sepsa.

Liječenje

Nema poznatog antidota za slučaj predoziranja ovim lijekom. U slučaju predoziranja bolesnika se mora pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, antimetaboliti, analozi pirimidina, inhibitori citidin deaminaze; ATK oznaka: L01BC58.

Mehanizam djelovanja

Decitabin je nukleozidni metabolički inhibitor za koji se vjeruje da antineoplastički učinak postiže nakon fosforilacije i izravne ugradnje u DNA te inhibicijom DNA metiltransferaze, uzrokujući hipometilaciju DNA i staničnu diferencijaciju i/ili apoptozu. Decitabinom izazvana hipometilacija u neoplastičnim stanicama može povratiti normalnu funkciju gena ključnih za kontrolu stanične diferencijacije i proliferacije. U stanicama koje se brzo dijele citotoksičnost decitabina može se pripisati i stvaranju kovalentnih veza između DNA metiltransferaze i decitabina ugrađenog u DNA.

Citidin deaminaza (CDA) je enzim odgovoran za razgradnju nukleozida citidina, uključujući i analog citidina, decitabin. Visoke razine CDA u probavnoj cijevi i jetri brzo razgrađuju te nukleozide i onemogućuju ili smanjuju njihovu oralnu bioraspoloživost. Cedazuridin inhibira CDA. Peroralna primjena cedazuridina uz decitabin povećava sistemsku izloženost decitabinu smanjenjem metabolizma prvog prolaska decitabina u crijevima i jetri putem CDA.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija

Inaqovi je ocijenjen u otvorenom, randomiziranom ukriženom ispitivanju faze 3 s dva ciklusa i dva slijeda (ASTX727-02-EU, NCT03306264) u koje su bili uključeni odrasli bolesnici s *de novo* ili sekundarno nastalim AML-om prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a koji nisu bili kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju. Ukupno je 89 bolesnika randomizirano u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala lijek Inaqovi (35 mg decitabina i 100 mg cedazuridina) peroralno u 1. ciklusu, a decitabin (20 mg/m²) intravenski u 2. ciklusu (n = 44) i skupinu koja ih je primala obrnutim slijedom (n = 45). I lijek Inaqovi i intravenski decitabin primjenjivani su jednom dnevno od 1. do 5. dana u ciklusu od

28 dana. Od 3. ciklusa svi su bolesnici jednom dnevno primali lijek Inaqovi peroralno od 1. do 5. dana svakog 28-dnevnog ciklusa sve do progresije bolesti, smrti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Dva bolesnika nisu primila nijedan ispitivani lijek, a 15 ih je liječeno samo u 1. ciklusu: 8 lijekom Inaqovi, a 7 intravenskim decitabinom.

Medijan trajanja liječenja bio je 5 mjeseci (raspon: od 0 do 18 mjeseci).

Demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja prikazane su u tablici 4.

Tablica 4: Demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja (faza 3)

Značajke	Faza 3 Inaqovi (N = 89)
Dob (godine)	
Medijan (min., maks.)	78 (61; 92)
Spol (%)	
Muškarci	54 (60,7)
Žene	35 (39,3)
ECOG funkcionalni status (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Kategorija bolesti (%)	
<i>de novo</i> AML	57 (64,0)
sekundarni AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Drugi prethodni hematološki poremećaji	7 (7,9)
AML povezan s liječenjem	7 (7,9)
Prethodno liječenje HMA-om (%)	
Prethodno liječenje azacitidinom	2 (2,2)
Ovisnost o transfuziji^a (%)	
Ovisnost o transfuziji eritrocita	37 (41,6)
Ovisnost o transfuziji trombocita	14 (15,7)

^a Definirano kao zabilježeno primanje ≥ 2 transfuzije unutar 56 dana od prvog dana ispitivanog liječenja.

AML = akutna mijeloična leukemija; ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) = Istočna kooperativna skupina za onkologiju; HMA (engl. *hypomethylating agent*) = hipometilacijski lijek; MDS = mijelodisplastični sindrom.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju faze 3 bio je kumulativni 5-dnevni AUC decitabina uz lijek Inaqovi i intravenski decitabin. Uz lijek Inaqovi postignuta je izloženost izražena kao AUC_{0-24 h} odgovarajuća onoj uz intravensku infuziju decitabina u dozi od 20 mg/m² (vidjeti dio 5.2).

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su potpuni odgovor i učestalost konverzije s ovisnosti o transfuziji na neovisnost o transfuziji. Opisni pokazatelji djelotvornosti prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s AML-om u ispitivanju ASTX727-02-EU AML (faza 3)

Mjere ishoda djelotvornosti	Inaqovi (N = 89)
Potpuni odgovor (CR) (%) [95 % CI]	21 [13,4; 31,3]

Mjere ishoda djelotvornosti	Inaqovi (N = 89)
Medijan trajanja CR-a* u mjesecima [95 % CI]	5,8 [3,3; NE]
Medijan vremena do CR-a u mjesecima [raspon]	3,0 [1,8; 7,4]
Ukupni odgovor (OR) [†] (%) [95 % CI]	32 [22,0; 42,2]

* Od postizanja CR-a do relapsa ili smrti

[†] OR je uključivao bolesnike s najboljim CR-om, CRi-om i PR-om

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; NE (engl. *not evaluable*) = nije procjenjivo; OR (engl. *overall response*) = ukupni odgovor; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor.

Bolesnika se smatralo neovisnim o transfuziji ako nakon liječenja nije primio ni transfuziju eritrocita ni transfuziju trombocita tijekom ≥ 56 uzastopnih dana. Od ukupno 41 bolesnika (od 87 liječenih bolesnika) ovisnog o transfuzijama eritrocita i/ili trombocita na početku ispitivanja, njih 14 (34 %) postalo je neovisno o transfuzijama eritrocita ili trombocita tijekom razdoblja od 56 dana bilo kada nakon početka ispitivanja. Od 46 bolesnika koji su bili neovisni o transfuzijama eritrocita i/ili trombocita na početku ispitivanja, njih 12 (26 %) ostalo je neovisno o transfuzijama tijekom 56-dnevnog razdoblja bilo kada nakon početka liječenja.

U kombinaciji s venetoklaksom

Inaqovi u kombinaciji s venetoklaksom procijenjen je u ispitivanju ASTX727-07, otvorenom, intervencijskom ispitivanju faze 2, dijelu B, s jednom ispitivanom skupinom, koje je uključivalo 101 liječenog odraslog bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om u dobi od 75 godina ili starijeg, ili koji su imali komorbiditete koji su onemogućavali primjenu intenzivne indukcijske kemoterapije na temelju najmanje jednog od sljedećih kriterija: početni funkcionalni status prema ECOG-u od 2 do 3, teški srčani poremećaj ili plućni komorbiditet, umjereno oštećenje funkcije jetre, CLcr ≥ 30 ml/min do < 45 ml/min ili drugi komorbiditet.

Bolesnici su primali lijek Inaqovi peroralno jednom dnevno od 1. do 5. dana svakog ciklusa i venetoklaks jednom dnevno kako slijedi: 100 mg 1. dana 1. ciklusa, 200 mg 2. dana 1. ciklusa, 400 mg od 3. do 28. dana 1. ciklusa i 400 mg od 1. do 28. dana od 2. ciklusa nadalje u svakom 28-dnevnom ciklusu sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Procjene koštane srži obavljene su, uz minimalne iznimke, unutar okvira od 7 dana prije i uključujući 1. dan ciklusa liječenja kako bi se odredio odgovor na liječenje i usmjerile odluke o doziranju ispitivanog lijeka. Za bolesnike za koje je utvrđeno da su u remisiji, odgoda doze i/ili smanjenje doze bili su dopušteni u slučaju neutropenije ili trombocitopenije 4. stupnja kao i za nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stupnja.

Demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja prikazane su u tablici 6.

Tablica 6: Demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja za ispitivanje ASTX727-07, dio B

Značajke	INAQOVI+VEN N = 101
Dob (godine)	
Medijan (min., maks.)	78 (63, 88)
Spol (%)	
Muškarci	60
Žene	40
ECOG funkcionalni status (%)	
0 – 1	78

Značajke	INAQOVI+VEN N = 101
2	19
3	3
Dijagnoza, n (%)	
AML s rekurentnim genetskim abnormalnostima	14 (13,9)
AML s promjenama vezanim uz mijelodisplaziju	57 (56,4)
AML, povezan s terapijom	7 (6,9)
AML, ne drugačije specificiran	23 (22,8)

Primarna mjera ishoda u fazi 2, dijelu B bila je CR prema procjeni ispitivača. Medijan vremena praćenja iznosio je 11,2 mjeseca (raspon: od 0,3 do 17,5 mjeseci). Medijan trajanja liječenja za lijek Inaqovi iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: od 0,2 do 17,2 mjeseca), a medijan trajanja liječenja za venetoklaks iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: od 0,2 do 17,2 mjeseca).

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s AML-om (Ispitivanje ASTX727-07, dio B)

Mjere ishoda djelotvornosti	INAQOVI+VEN (N = 101)
Stopa odgovora CR, n (%) (95 % CI)*	47 (46,5) (36,5; 56,7)
Trajanje odgovora ^{†‡} Medijan DoR-a (CR) (mjeseci) (95 % CI)	NR (NR, NR)
Vrijeme do odgovora prema procjeni ispitivača (svi ispitanici s odgovorom) Vrijeme do odgovora (mjeseci) Medijan Min., maks.	CR (n = 47) 2,37 0,7; 15,3

Kratice: CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; DoR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora; NR (engl. *not reached*) = nije dosegnuto

CR je procijenjen na temelju kriterija Europske mreže za leukemiju (engl. *European LeukemiaNet*, ELN) iz 2017. (Döhner i sur. 2017.)

* Procijenjeno primjenom Clopper-Pearsonove metode

† Definirano kao vrijeme od prvog CR-a do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi prije

‡ Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Inaqovi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za AML. Za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri decitabina i cedazuridina ispitivani su nakon primjene preporučenih doza lijeka Inaqovi u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom (MDS), kroničnom mijelomonocitnom leukemijom (CMML) i AML-om.

Izloženost decitabinu izražena kao AUC odgovarajuća onoj uz intravensku infuziju decitabina u dozi od 20 mg/m² postignuta je primjenom preporučene doze lijeka Inaqovi tijekom 5 uzastopnih dana. Omjer geometrijskih sredina ukupnog petodnevnog AUC_{0-24 h} decitabina između lijeka Inaqovi i intravenskog decitabina bio je 99 % za bolesnike s MDS-om/CMML-om, a 100 % za bolesnike s AML-om (90 %-tni interval pouzdanosti [CI] 93 %-106 % i 91 %-109 % za MDS/CMML odnosno AML).

U stanju dinamičke ravnoteže (postignutom nakon druge doze) koncentracije u plazmi bile su u pravilu 1,8 puta i 1,1 puta veće od koncentracija decitabina odnosno cedazuridina u plazmi prvog dana.

U populaciji s MDS-om (najveći broj dostupnih ispitanika; podaci za AML bili su slični), prosječna izloženost decitabinu (koeficijent varijacije [CV] u %) izražena kao AUC_{0-24 h} u stanju dinamičke ravnoteže bila je 189 (55 %) ng × h/ml, a C_{max} 145 (55 %) ng/ml. Prosječna izloženost cedazuridinu izražena kao AUC_{0-24 h} u stanju dinamičke ravnoteže (2. dan) bila je 3290 (45 %) ng × h/ml, a C_{max} 349 (49 %) ng/ml.

Izloženost decitabinu kada se Inaqovi primjenjivao istodobno s venetoklaksom (Ispitivanje ASTX727-07) bila je usporediva s izloženošću kod primjene lijeka Inaqovi u monoterapiji.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka Inaqovi, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije (t_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 3 sata (raspon: od 0,5 do 7,9) za cedazuridin i 1 sat (raspon: od 0,3 do 3) za decitabin. Istodobna primjena s cedazuridinom povećala je relativnu bioraspoloživost peroralnog decitabina kako bi se postigla sistemska izloženost (AUC) uočena uz intravenski decitabin. Bioraspoloživost cedazuridina bila je 20,7 % (raspon: od 12,7 % do 25,6 %).

Hrana nije značajno utjecala na sistemska izloženost cedazuridinu. Visokokalorični obroci / obroci s visokim udjelom masti smanjili su AUC₀₋₂₄ za 50 % i C_{max} za 70 %; niskokalorični obroci / obroci s niskim udjelom masti smanjili su AUC₀₋₂₄ za 40 % i C_{max} za 45 %. Stoga se lijek Inaqovi treba primjenjivati natašte, na prazan želudac bez unosa hrane 2 sata prije i nakon primjene tableta lijeka Inaqovi (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Decitabin

Približno je 5 % decitabina vezano na proteine ljudske plazme *in vitro*. Geometrijska sredina (CV %) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 417 l (54 %).

Cedazuridin

Približno je 35 % cedazuridina vezano na proteine ljudske plazme *in vitro*. Geometrijska sredina (CV %) prividnog volumena distribucije za cedazuridin je 296 l (51 %).

Biotransformacija

Decitabin

Decitabin se primarno metabolizira putem deaminacije citidin deaminazama te fiziokemijskom razgradnjom u fiziološkim uvjetima.

Cedazuridin

Primarni je metabolički put cedazuridina konverzija u epimer fiziokemijskom konverzijom prije apsorpcije u probavnom sustavu.

Eliminacija

Decitabin

Nakon jednokratne peroralne doze lijeka Inaqovi prosječan (CV %) terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) decitabina bio je 1,2 (23 %) sata. Prividni oralni klirens (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže bio je 197 l/h. Glavni put eliminacije decitabina je metabolizam/razgradnja. Metaboliti i produkti razgradnje izlučuju se uglavnom putem bubrega.

Cedazuridin

Nakon jednokratne peroralne doze lijeka Inaqovi prosječan (CV %) $t_{1/2}$ cedazuridina bio je 6,3 (18 %) sata. Prosječan (CV %) prividni oralni klirens (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže bio je 25,6 (159 %) l/h.

Dva glavna puta eliminacije cedazuridina su eliminacija putem bubrega u obliku ishodišnog lijeka i konverzija u epimer (koji se zatim izlučuje putem bubrega). Nakon jednokratne peroralne doze od 100 mg radioizotopom obilježenog cedazuridina, 46 % (17,1 % nepromijenjeno) primijenjene doze otkriveno je u urinu, a 51 % u fecesu.

Linearnost/nelinearnost

Kada se decitabin primjenjivao u kombinaciji sa 100 mg cedazuridina, vršne koncentracije (C_{max}) i AUC decitabina rastle su približno proporcionalno dozi u rasponu doza od 20 mg do 40 mg.

Izloženost cedazuridinu u procijenjenom rasponu doza od 40 mg do 100 mg jednom dnevno bila je proporcionalna dozi.

Posebne populacije

Nakon primjene lijeka Inaqovi nije bilo klinički značajnog utjecaja dobi, spola, tjelesne težine ni površine tijela na farmakokinetičke parametre decitabina ni cedazuridina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika decitabina i cedazuridina nije formalno ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U klinička ispitivanja bili su uključeni bolesnici s normalnom funkcijom bubrega ($n = 65$) i oni s blagim ($n = 129$) i umjerenim ($n = 103$) oštećenjem funkcije bubrega. Zbog oštećenja funkcije bubrega raste izloženost cedazuridinu (jer se ishodišni lijek uglavnom eliminira putem bubrega) te je moguće da raste i izloženost decitabinu (zbog inhibicije metabolizma decitabina uzrokovane povećanom izloženošću cedazuridinu). Decitabin se uglavnom metabolizira, a ne izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni lijek. U ispitivanja su bila uključena samo tri bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, a nije bio uključen nijedan bolesnik sa završnim stadijem bolesti bubrega. Vidjeti i dijelove 4.2 i 4.4.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika decitabina i cedazuridina nije formalno ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U klinička ispitivanja bilo je uključeno jako malo bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje

se velik utjecaj oštećenja funkcije jetre na izloženost decitabinu ili cedazuridinu jer se cedazuridin ne metabolizira u jetri, a decitabin metabolizira citidin deaminaza, koja je prisutna u raznim tkivima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost, mutagenost i smanjena plodnost

Ispitivanja kancerogenosti decitabina, cedazuridina ili njihove kombinacije nisu provedena.

Decitabin je bio mutagen u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Decitabin je doveo do povećane učestalosti mutacija u L5178Y stanicama mišjeg limfoma, a mutacije su nastale i u *lacI* transgenu iz *E. coli* u DNA debelog crijeva miševa liječenih decitabinom. Decitabin je uzrokovao kromosomsko preslagivanje u larvama vinske mušice.

Cedazuridin je bio mutagen u testu povratnih mutacija u bakterija (Amesov test) te genotoksičan u *in vitro* ispitivanju kromosomskih aberacija u ljudskim limfocitima. Cedazuridin je bio negativan na procjenama genotoksičnosti u tri *in vivo* ispitivanja, uključujući mikronukleus-test u miša, komet-test i Pig-a test.

Ispitivanja utjecaja na plodnost i toksičnosti ponovljenih doza u životinja pokazala su štetno djelovanje na reproduktivnu funkciju i plodnost.

U mužjaka miševa kojima su davane intraperitonejske injekcije od 0,15, 0,3 ili 0,45 mg/m² decitabina (približno od 0,3 % do 1 % preporučene kliničke doze) 3 puta tjedno tijekom 7 tjedana, uočena je smanjena težina testisa, abnormalan histološki nalaz i značajno smanjen broj spermija pri dozama $\geq 0,3$ mg/m². U ženki koje su se parile s mužjacima koji su primali $\geq 0,3$ mg/m² decitabina, broj trudnoća bio je smanjen, a preimplantacijski gubitak značajno povećan.

Decitabin se peroralno davao mužjacima štakora u dozi od 0,75, 2,5 ili 7,5 mg/kg na dan u ciklusima od 5 dana primjene i 23 dana pauze tijekom ukupno 90 dana. Pri dozama $\geq 0,75$ mg/kg (približno ≥ 3 puta veća izloženost od one u bolesnika uz preporučenu kliničku dozu na temelju AUC-a) uočena je smanjena težina testisa i epididimisa, abnormalan histološki nalaz i smanjen broj spermija.

Cedazuridin se peroralno davao mužjacima i ženkama miševa u dozi od 100, 300 ili 1000 mg/kg na dan u ciklusima od 7 dana primjene i 21 dan pauze tijekom ukupno 91 dana. Nuspojave su, uključujući abnormalan histološki nalaz testisa, epididimisa i jajnika, kao i smanjen broj spermija, bile uočene pri dozi od 1000 mg/kg (približno 108 puta veća izloženost od one u bolesnika uz preporučenu kliničku dozu). Pronađeni su dokazi reverzibilnosti tih promjena 3 tjedna nakon prestanka primjene lijeka.

Teratogeni učinci

Dokazi iz literature pokazuju da decitabin ima kancerogeni potencijal. Podaci dobiveni u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* pružaju dovoljno dokaza za genotoksični potencijal decitabina. Podaci iz literature također pokazuju da decitabin ima štetne učinke na sve aspekte reproduktivnog ciklusa, uključujući plodnost, embriofetalni i postnatalni razvoj. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza s više ciklusa u štakora i kunića pokazala su da je primarni toksični učinak bila mijelosupresija, uključujući učinke na koštanu srž, što se povuklo nakon prekida liječenja. Također su uočeni toksični učinci u probavnom sustavu, a u mužjaka i atrofija testisa koja nije bila reverzibilna tijekom predviđenih razdoblja oporavka.

Primjena decitabina u tek okoćenih / mladih štakora pokazala je opći profil toksičnosti sličan onome u starijih štakora. Prilikom primjene u tek okoćenih / mladih štakora u dozama koje izazivaju mijelosupresiju nije bilo utjecaja na neurobihevoralni razvoj i reproduktivni kapacitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E466)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol (E1521)
talk (E553b)
crveni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 filmom obloženih tableta u PVC/aluminij blisterima (troslojni hladno oblikovani od aluminijske i plastike).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sigurno rukovanje Inaqovi filmom obloženim tabletama

Prilikom rukovanja Inaqovi filmom obloženim tabletama potrebno je slijediti smjernice za rukovanje citotoksičnim lijekovima u skladu s općeprihvaćenim nacionalnim preporukama i/ili regulativama.

Ako je vanjska ovojnica tablete očuvana, nema rizika prilikom rukovanja Inaqovi filmom obloženim tabletama.

Inaqovi filmom obložene tablete ne smiju se drobiti ni lomiti.

Odlaganje

Sav neiskorišten lijek potrebno je uništiti sukladno važećim nacionalnim propisima o odlaganju citotoksičnih lijekova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1756/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno

kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Inačovi 35 mg/100 mg filmom obložene tablete
decitabin/cedazuridin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg decitabina i 100 mg cedazuridina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.
5 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Tablete progutajte cijele. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1756/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inačovi 35 mg/100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Inaqovi 35 mg/100 mg tablete
decitabine/cedazuridine

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Inaqovi 35 mg/100 mg filmom obložene tablete

decitabin/cedazuridin
(decitabine/cedazuridine)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inaqovi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inaqovi
3. Kako uzimati Inaqovi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Inaqovi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Inaqovi i za što se koristi

Što je Inaqovi

Inaqovi je lijek za rak. Sadrži djelatne tvari decitabin i cedazuridin.

Za što se Inaqovi koristi

Inaqovi se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekom koji sadrži djelatnu tvar venetoklaks, za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) u odraslih kada se smatra da kemoterapija nije pogodna. Dobit ćete lijek Inaqovi čim Vam se postavi dijagnoza AML-a.

AML je vrsta raka koja zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu mijeloične stanice. Kod AML-a se mijeloične stanice jako brzo umnažaju i rastu u koštanoj srži i krvi.

Kako Inaqovi djeluje

Inaqovi sadrži dvije djelatne tvari koje djeluju na različite načine. Decitabin djeluje tako da zaustavlja rast stanica raka. Također ih i uništava. Cedazuridin ne djeluje izravno na rak nego sprečava razgradnju decitabina. Tako se povećava razina decitabina u tijelu, a to pojačava njegovo djelovanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inaqovi

Nemojte uzimati Inaqovi

- ako ste alergični na decitabin ili cedazuridin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite (pogledajte dio 2., Dojenje).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Inaqovi:

- ako imate problema s plućima
- ako imate problema s jetrom
- ako imate problema s bubrezima
- ako imate problema sa srcem.

Mijelosupresija i sindrom diferencijacije

Lijek Inaqovi može uzrokovati ozbiljnu mijelosupresiju (stanje kod kojeg koštana srž ne može proizvesti dovoljno krvnih stanica) ili ozbiljnu reakciju imunosnog sustava koja se naziva sindrom diferencijacije.

Oboje može dovesti do smrti.

Ako primijetite bilo kakve znakove i simptome zatražite hitnu medicinsku pomoć (za simptome pogledajte dio 4).

Sindrom tumorske lize

U bolesnika koji uzimaju Inaqovi u kombinaciji s venetoklaxsom postoji rizik od sindroma tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku Vašeg lijeka koji sadrži venetoklaks.

Bolesti srca i krvnih žila

Recite liječniku ako ste imali problema sa srcem tako da može pratiti hoće li se pojaviti znakovi i simptomi zatajenja srca.

Krvne pretrage

Tijekom liječenja obavljat ćete krvne pretrage. Pretrage trebate obaviti prije početka liječenja lijekom Inaqovi, na početku svakog ciklusa liječenja i ako primijetite bilo kakve znakove i simptome mijelosupresije. Pretrage se provode da se provjeri:

- imate li dovoljno krvnih stanica i
- rade li Vam dobro jetra i bubrezi

Liječnik Vam može promijeniti ili odgoditi primjenu doze lijeka Inaqovi. Liječnik Vam također može dati lijekove za sprečavanje infekcija.

Djeca i adolescenti

Lijek Inaqovi ne smije se davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Inaqovi

Prije početka liječenja lijekom Inaqovi obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Lijek Inaqovi može utjecati na djelovanje nekih lijekova, posebno ako uzimate sljedeće lijekove za liječenje:

- raka, kao što je citarabin, gemcitabin ili azacitidin.

Trudnoća, kontracepcija, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati lijek Inaqovi tijekom trudnoće jer može naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste žena koja može zatrudnjeti preporučuje se napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Inaqovi.

Kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Inaqovi i još 6 mjeseci nakon uzimanja zadnje doze lijeka Inaqovi.

Muškarci s partnericom koja može zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Inaqovi i još 3 mjeseca nakon zadnje doze.

Razgovarajte s liječnikom o najučinkovitijim metodama kontracepcije.

Dojenje

Nemojte dojit tijekom liječenja lijekom Inaqovi. Nije poznato prolazi li lijek Inaqovi u majčino mlijeko i može li naškoditi Vašem djetetu.

Plodnost u muškaraca i žena

Inaqovi može utjecati na plodnost. Nije poznato jesu li učinci na plodnost trajni. Ako ste zbog toga zabrinuti ili želite sačuvati spermu ili zamrznuti jajne stanice prije početka liječenja, razgovarajte s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Inaqovi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima i strojevima. Ako se nakon uzimanja lijeka Inaqovi osjećate umorno ili osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima ni raditi s alatima ili strojevima sve dok Vam ne bude bolje.

Inaqovi sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Inaqovi

Ovaj lijek propisat će Vam liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za rak. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 1 tableta jednom dnevno prvih 5 dana ciklusa liječenja. Zatim slijede 23 dana bez uzimanja ovog lijeka. Jedan ciklus liječenja traje 28 dana.

- Tablete progutajte cijele, s vodom, u približno isto vrijeme svakog dana.
- Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete kako biste izbjegli doticaj s kožom ili raspršivanje lijeka u zrak.
- Budući da uzimanje lijeka Inaqovi s hranom može smanjiti njegovu djelotvornost, lijek Inaqovi mora se uzimati bez hrane. Uzmite lijek Inaqovi 2 sata prije ili 2 sata poslije jela.
- Ako uzimate i lijek Inaqovi i venetoklaks kao terapiju za AML, nemojte ih uzimati istodobno jer venetoklaks treba uzimati s hranom. Za venetoklaks, slijedite upute u uputi o lijeku za venetoklaks.

Inaqovi se obično uzima tijekom najmanje 4 ciklusa. Liječnik će redovito provoditi krvne pretrage kako bi provjerio koliko dobro reagirate na liječenje. Liječnik Vam može odgoditi primjenu doze i promijeniti ukupan broj ciklusa ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Ako povratite

Ako povratite nakon što uzmete dozu, nemojte uzimati dodatnu dozu taj dan. Iduću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Liječnik Vam može propisati dodatan lijek da ga uzimate prije svake doze lijeka Inaqovi kako ne biste imali osjećaj mučnine ili potrebu za povraćanjem tijekom liječenja.

Ako uzmete više lijeka Inaqovi nego što ste trebali

Predoziranje može dovesti do mijelosupresije, sepse ili pneumonije (pogledajte dio 4, Moguće nuspojave). Ako uzmete više lijeka Inaqovi nego što ste trebali, zatražite **hitnu medicinsku pomoć**.

Ako ste zaboravili uzeti Inaqovi

Ako propustite uzeti dozu, a nije prošlo više od 12 sati od vremena kada ju obično uzimate, trebate uzeti propuštenu dozu što prije te nastaviti s uobičajenim dnevnim rasporedom doziranja.

Ako propustite uzeti dozu, a prošlo je 12 sati ili više od vremena kada ju obično uzimate, ne uzimajte dozu, nego uzmite sljedeću dozu sutradan u uobičajeno vrijeme. Produžite razdoblje uzimanja lijeka za jedan dan za svaku propuštenu dozu. Pobrinite se da uzmete ukupno 5 dnevnih doza u svakom ciklusu.

Ako prestanete uzimati Inaqovi

Ako prestanete uzimati lijek, rak više neće biti pod kontrolom i mogu Vam se ponovno javiti simptomi raka. Zato lijek prestanite uzimati samo ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **vrućica:** to može biti znak infekcije zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica (**vrlo često** - može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- **bol u prsnoj koži ili nedostatak zraka (s vrućicom ili kašljem ili bez njih):** to može biti znak infektivne upale pluća (**vrlo često** - može se javiti u više od 1 na 10 osoba) ili druge vrste upale u plućima (intersticijska bolest pluća (učestalost nije poznata)).
- **krvarenje, uključujući i krv u stolici, krvarenje iz nosa i lakše nastajanje modrica:** to može biti znak smanjenog broja krvnih stanica (trombocita i crvenih krvnih stanica) (**često** - može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- **otežano kretanje, govor, razumijevanje ili oslabljen vid, iznenadna jaka glavobolja, napadaj, utrnulost ili slabost bilo kojeg dijela tijela:** to mogu biti znakovi krvarenja u mozgu (**često** - može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- **osjećaj omaglice ili nesvjestice, smetenost ili dezorijentiranost, slabost, nedostatak zraka, slabije mokrenje, proljev, mučnina/povraćanje, vrućica, drhtanje ili jak osjećaj hladnoće, hladna ljepljiva koža ili znojenje, kašalj:** to mogu biti znakovi i simptomi prodora infekcije u krv (sepsa) (**vrlo često** - može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- **vrućica, kašalj, otežano disanje, osip, slabije mokrenje, hipotenzija (nizak krvni tlak), oticanje ruku ili nogu i brz porast tjelesne težine:** to mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije

(sindrom diferencijacije) (učestalost nije poznata).

Druge nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava
- infekcija uzrokovana bakterijama, virusima ili gljivicama
- visoka razina šećera u krvi
- ranice u ustima i na jeziku zbog bolne upale sluznice usne šupljine
- proljev
- mučnina i povraćanje
- promjene u nalazima pretraga funkcije jetre (porast razine ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, bilirubina)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala sinusa
- glavobolja
- upala crijeva (neutropenijski kolitis)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pad broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita
- iznenadna vrućica s brojnim crvenim ili plavkasto crvenim, izdignutim, bolnim mrljama na koži, obično na rukama, nogama, trupu, licu ili vratu (akutna febrilna neutrofilna dermatoza ili Sweetov sindrom)
- bolest srčanog mišića.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Inaqovi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Inaqovi sadrži

- Djelatne tvari su decitabin i cedazuridin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg decitabina i 100 mg cedazuridina.

Drugi sastojci su:

Inaqovi sadrži laktozu i natrij, pogledajte dio 2.

Jezgra tablete

laktoza hidrat, hipromeloza (E464), umrežena karmelozanatrij (E466), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572).

Film ovojnice

Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), polietilenglikol (E1521), talk (E553b), crveni željezov oksid (E172).

Kako Inaqovi izgleda i sadržaj pakiranja

Inaqovi su crvene, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 14 mm, bez oznaka s jedne strane i s utisnutom oznakom „H35” s druge strane.

Isporučuju se u blister pakiranjima koja sadrže 5 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Skyepharma Production S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Francuska

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Via Appia Km. 65,561

04013 Latina Scalo (LT)

Italija

R-PHARM Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 30

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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

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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA JEDNOGODIŠNJU
ZAŠTITU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.