

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inaqovi 35 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

35 mg decitabint és 100 mg cedazuridint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

306 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Piros, ovális alakú, mindkét oldalán domború, 14 mm átmérőjű tablettá, egyik oldala sima, a másik oldalán mélynyomású „H35” jelölés.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Inaqovi monoterápiaként alkalmazva újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő, standard indukciós kemoterápiára nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott.

Az Inaqovi és a venetoklax kombinációja újonnan diagnosztizált akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő, standard indukciós kemoterápiára nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Monoterápia

Az Inaqovi javasolt dózisa naponta egyszer 1 tablettá minden 28 napos ciklus 1–5. napján.

A ciklust 28 naponta meg kell ismételni. A kezelést legalább 4 cikluson keresztül – a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig – kell folytatni. Előfordulhat, hogy a teljes vagy a részleges terápiás válasz kialakulása 4 ciklusnál hosszabb időt is igénybe vehet.

- Intravénás decitabin-készítménnyel való helyettesítés egy cikluson belül nem ajánlott.
- Minden egyes dózis előtt megfontolandó a premedikáció standard antiemeticus terápiával a hányinger és hányás minimalizálása érdekében (lásd 4.4 pont).
- A ciklusonkénti dózis alkalmazásának elhalasztása vagy a dózis csökkentése mérlegelendő hematológiai és nem hematológiai toxicitások esetén (lásd „Dózismódosítások”).

Venetoklaxszal kombinálva

Az Inaqovi ajánlott adagja naponta egyszer 1 tabletta minden 28 napos ciklus 1–5. napján.

A ciklust 28 naponta meg kell ismételni. A kezelést javasolt legalább 4 cikluson át – a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig – folytatni.

- Intravénás decitabin-készítménnyel való helyettesítés egy cikluson belül nem ajánlott.
- Minden egyes dózis előtt megfontolandó a premedikáció standard antiemeticus terápiával a hányinger és hányás minimalizálása érdekében (lásd 4.4 pont).
- A ciklusonkénti dózis alkalmazásának elhalasztása vagy a dózis csökkentése mérlegelendő hematológiai és nem hematológiai toxicitások esetén (lásd „Dózismódosítások”).
- A venetoklaxszal kezelt betegeknel tumorlízis-szindróma (TLS) alakulhat ki. További információkért lásd a venetoklax alkalmazási előírásának 4.2, 4.4 és 4.8 pontját.
- A venetoklax adagolására vonatkozó információk a venetoklax alkalmazási előírásának 4.2 pontjában találhatók.

Kihagyott vagy kihányt dózis

- Ha a beteg a gyógyszerbevétel szokásos időpontjától számított 12 órán belül nem veszi be a gyógyszer esedékes dózisát, mielőbb vegye be azt, majd térjen vissza a rendes napi adagolási rendhez.
- Ha a beteg a gyógyszerbevétel szokásos időpontjától számított 12 órán át vagy azon túl nem veszi be a gyógyszer esedékes dózisát, akkor várjon, és azt másnap, a szokásos időpontban vegye be, majd a gyógyszereszedési időszakot hosszabbítsa meg kihagyott dózisonként egy nappal, hogy mindegyik ciklusban meglegyen az 5 napi dózis.
- Ha a beteg hányt a gyógyszer bevétele után, akkor aznap ne vegyen be újabb adagot. Vegye be a következő dózist a szokásos időpontban, majd térjen vissza a rendes napi gyógyszereszedési ütemtervhez, de a gyógyszereszedési időszakot ne hosszabbítsa meg.

Dózismódosítások

Monoterápia

Hematológiai mellékhatások

A következő ciklust el kell halasztani, ha az abszolút neutrofilszám (ANC) alacsonyabb, mint 1,0 G/l, a vérlemezkeszám pedig alacsonyabb, mint 50 G/l aktív betegség fennállása nélkül. A teljes vérképet monitorozni kell addig, amíg az ANC 1,0 G/l vagy ennél magasabb, illetve a vérlemezkeszám 50 G/l vagy ennél nagyobb nem lesz.

Ha nem áll fenn aktív betegség:

- Ha a legutóbbi kezelési ciklus első 2 hetén belül hematológiai javulás következik be (az ANC legalább 1,0 G/l, a vérlemezkeszám pedig legalább 50 G/l), akkor a kezelést ugyanazzal a dózissal kell folytatni.

- Ha a legutóbbi kezelési ciklus első 2 hetén belül nem következik be hematológiai javulás (az ANC nincs legalább 1,0 G/l, a vérlemezkeszám pedig nincs legalább 50 G/l):
 - a kezelést legfeljebb további 2 héttel el kell halasztani, ÉS
 - a betegnek csökkentett dózissal kell folytatnia a kezelést az 1–4. napon. További dóziscsökkentés megfontolandó az 1. táblázatban megadott sorrendben, ha a myelosuppressio nem szűnik meg a dóziscsökkentés után.
 - A következő ciklusokban a dózist fenn kell tartani vagy emelni kell, ahogy klinikailag indokolt.

Aktív betegség esetén a betegeket legalább 4 cikluson át kell kezelni.

1. táblázat: Az Inaqovi javasolt dóziscsökkentése myelosuppressio esetén

Dóziscsökkentés	Dózis
Első lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1–4. napon
Második lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1–3. napon
Harmadik lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1., 3. és 5. napon

Perzisztáló súlyos neutropenia és lázas neutropenia esetén szupportív kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Nem hematológiai mellékhatások

Az alábbi nem hematológiai mellékhatások esetén a soron következő kezelési ciklust el kell halasztani, majd a mellékhatások megszűnése után ugyanazzal a dózissal vagy csökkentett dózissal kell folytatni:

- a szérumkreatinin-szint 2 mg/dl vagy ennél magasabb;
- a szérumbilirubin-szint a normálérték felső határának (*upper limit of normal*, ULN) 2-szerese vagy ennél magasabb;
- a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje az ULN 2-szerese vagy ennél magasabb;
- aktív vagy nem kontrollált fertőzés.

Minden egyéb, 3. vagy ennél magasabb súlyossági fokozatú mellékhatás esetén a dózismódosítást az intézményi irányelveknek megfelelően kell végezni.

Venetoklaxszal kombinálva

A vörsejtszámokat gyakran kell monitorozni a cytopeniák rendeződéséig. A cytopeniák miatti dózismódosítás és kezelésmegszakítás a remissziós státusztól függ. Az Inaqovi adagolási ciklusok 1. napjának és a venetoklax-adagolás 1. napjának meg kell egyeznie. Az 1. ciklusban a csontvelői válasz értékelése már a 22. napon elvégezhető. Ha nem következik be remisszió (csontvelői blasztok < 5%), az Inaqovi adagolási rendjét nem szabad késleltetni.

Hematológiai mellékhatások

Az Inaqovi alkalmazásának megkezdése előtt, illetve minden ciklus előtt teljes vérképet kell készíteni, és a vörsejtszámokat monitorozni kell, amíg a neutrophilszám és a vérlemezkeszám az 1. vagy 2. fokozatra nem javul (lásd 4.4 pont).

- Ha a legutóbbi kezelési ciklus első 2 hetén belül hematológiai javulás következik be (az ANC legalább 1,0 G/l, a vérlemezkeszám pedig legalább 50 G/l), akkor a kezelést ugyanazzal a dózissal kell folytatni.

- Ha a remisszió elérését követő 2 héten belül nem következik be hematológiai javulás (az ANC legalább 1,0 G/l, a vérlemezkeszám pedig legalább 50 G/l), az Inaqovi-kezelést legfeljebb további 2 héttel el kell halasztani, és mérlegelni kell az Inaqovi kevesebb napon át történő, ciklusonkénti alkalmazását a 2. táblázat szerint.

2. táblázat: Az Inaqovi javasolt dóziscsökkentése mellékhatások esetén

Dóziscsökkentés	Dózis
Első lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1–3. napon
Második lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1., 3. és 5. napon
Harmadik lépés	1 tabletta naponta egyszer az 1. és a 3. napon

Perzisztáló súlyos neutropenia és lázas neutropenia esetén szupportív kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

A venetoklaxszal összefüggő hematológiai mellékhatások miatti dózismódosítás során be kell tartani a venetoclax alkalmazási előírásának utasításait.

Nem hematológiai mellékhatások

A 3. ciklustól kezdve az Inaqovi nem hematológiai mellékhatások esetén alkalmazható dóziscsökkentését a 2. táblázat tartalmazza.

A venetoklaxszal összefüggő nem hematológiai mellékhatások miatti dózismódosítás során be kell tartani a venetoclax alkalmazási előírásának utasításait.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek vizsgálatokat. Májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózismódosítás szükségességét nem értékelték. Ha a májfunkció romlása következik be, a betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A kezdő dózis módosítása nem ajánlott enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél. Mivel a mellékhatások súlyossága fokozódhat, a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 30–59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeket monitorozni kell. Az Inaqovi-t nem vizsgálták súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 15–29 ml/perc/1,73 m²) vagy végstádiumú vesebetegségben (CrCl < 15 ml/perc/1,73 m²) szenvedőknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Inaqovi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Monoterápia esetén és venetoklaxszal kombinálva

Az Inaqovi szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni mindennap, nagyjából ugyanabban az időpontban. A hatásosság elmaradásának kockázatát elkerülendő, a beteg nem ehet a gyógyszer bevitelét megelőző 2 órában és az azt követő 2 órában (lásd 4.5 pont).

Annak érdekében, hogy a hatóanyag ne érintkezzen a bőrrel és ne kerüljön a levegőbe, az Inaqovi-t nem szabad szétrágni, összezúzni vagy darabokra törni.

Az Inaqovi citotoxikus gyógyszer. A megfelelő kezelését és ártalmatlanítását célzó eljárásokat lásd a 6.6 pontban.

Venetoklaxszal kombinálva

Az Inaqovi nem vehető be a venetoklaxszal egy időben. Az Inaqovi és a venetoklax alkalmazását legalább 2 órával el kell különíteni, mivel a venetoklaxot étkezés közben kell bevenni. További információk a venetoklax alkalmazási előírásában találhatók.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

A kezelés halálos, illetve súlyos myelosuppressiót okozhat (lásd 4.8 pont).

A terápiás válasz és a toxicitás monitorozása érdekében teljes vérképet kell készíteni a kezelés megkezdése előtt, majd mindegyik ciklust megelőzően, valamint amikor klinikailag indokolt. Ha indokolt, kezelés vagy profilaxis céljából növekedési faktorokat és antiinfektív terápiát kell alkalmazni. A következő ciklust el kell halasztani, majd ugyanannak a dózissal vagy a csökkentett dózissal az alkalmazásával kell folytatni – az ajánlás szerint (lásd 4.2 és 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a fertőzés esetleges jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, illetve a fertőzést haladéktalanul kezelni kell.

Tumorfáradás-szindróma

Venetoklaxot szedő betegek esetén további információkért olvassa el a venetoklax alkalmazási előírásának 4.2, 4.4 és 4.8 pontját a tumorfáradás-szindróma (TLS) kockázata miatt.

Neutropenia

A szupportív kezelések közé tartozik az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása és/vagy növekedési faktorok (pl. G-CSF) adása neutropenia esetén, az intézményi ajánlásoknak megfelelően. Azokat a helyzeteket, amikor a kezelést késleltetni kell, lásd a 4.2 pontban.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Fertőzőes etiológia jeleit nem mutató interstitialis tüdőbetegség (*interstitial lung disease*, ILD) eseteit (beleértve a tüdőgyulladássá és tüdőfibrosissá alakuló pulmonalis infiltrátumokat is) jelentették intravénás decitabinnal kezelt betegeknél. Pulmonalis tünetek akut jelentkezése vagy tisztázatlan eredetű súlyosbodása esetén a beteget gondosan ki kell vizsgálni az ILD kizárása érdekében. ILD beigazolódása esetén megfelelő kezelést kell indítani (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazást nem vizsgálták. A gyógyszert elővigyázatossággal kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél és azoknál, akiknél májkárosodásra utaló jelek vagy tünetek alakulnak ki. Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a terápia megkezdése előtt, mindegyik kezelési ciklus előtt, valamint klinikailag indokolt esetekben (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazást nem vizsgálták. A gyógyszert elővigyázatosan kell alkalmazni súlyos fokú vesekárosodásban ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél. Vesefunkciós vizsgálatokat kell végezni a terápia megkezdése előtt, mindegyik kezelési ciklus előtt, valamint klinikailag indokolt esetekben (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívbetegség

Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében súlyos pangásos szívelégtelenség vagy klinikailag instabil szívbetegség szerepelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból, ezért a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem igazolt. Az intravénás decitabin forgalomba hozatalát követően cardialis decompensatióval járó cardiomyopathia eseteit jelentették, amelyek bizonyos esetekben a kezelés megszakítása, a dózis csökkentése vagy korrekatív kezelés után reverzibilisek voltak (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a szívelégtelenség jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, különösen azokat, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Differenciálódási szindróma

Intravénás decitabin adásakor differenciálódási szindróma (más néven retinsav-szindróma) eseteit jelentették a forgalomba hozatal utáni időszakban (lásd 4.8 pont). A differenciálódási szindróma halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont). A differenciálódási szindrómára utaló tünetek vagy jelek első megjelenésekor nagy dózisu, intravénás kortikoszteroid-kezelés és hemodinamikai monitorozás mérlegelendő. A kezelést átmenetileg meg kell szakítani a tünetek megszűnéséig, a folytatás esetén pedig elővigyázatosan kell eljárni.

Antiemetikumok alkalmazása

A kezelés folyamán hányinger és hányás jelentkezhet. Meg kell fontolni a standard antiemeticus terápia alkalmazását mindegyik dózis előtt a hányinger és hányás minimalizálása érdekében.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz ml-enként, azaz lényegében „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az Inaqovi-ra

A decitabin és a cedazuridin a citokróm P450-nek (CYP450) nem szubsztrátja és nem inhibitora, ezért nem várható kölcsönhatás CYP-inhibitorokkal vagy -induktorokkal.

Citidin-deamináz-inhibitorok

A decitabin a citidin-deamináz (CDA) enzim szubsztrátja, és ez az enzim inaktív deaminált formára metabolizálja a decitabint, ezért nem javasolt a CDA-t gátló egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mivel ez növelheti a decitabin expozícióját.

Az Inaqovi hatása más gyógyszerekre

Citidin-deamináz által metabolizált gyógyszerek

CDA-inhibitoroként a cedazuridin növeli a decitabin expozícióját *per os* alkalmazást követően. Az Inaqovi és a CDA által metabolizált gyógyszerek (citarabin, gemcitabin, azacitidin) egyidejű alkalmazásának következtében növekedhet a szisztémás expozíció, egyúttal fokozódhat a szóban forgó gyógyszerek által okozott toxicitás is. Kerülendő az Inaqovi együttes alkalmazása elsődlegesen a CDA által metabolizált gyógyszerekkel.

Étel

Bebizonyosodott, hogy a decitabin teljes expozíciója csökken, amikor magas vagy éppen alacsony zsír- és kalóriatartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A decitabin genotoxicitási potenciálja (lásd 5.3 pont) miatt a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és kerülniük kell a teherbe esést az Inaqovi-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően még 6 hónapig. Az Inaqovi-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 3 hónapig a férfiaknak is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és ajánlott a gyermeknemzés elkerülése (lásd 5.3 pont).

A decitabin és cedazuridin hormonális fogamzásgátlókkal történő együttes alkalmazását nem vizsgálták.

Terhesség

A decitabin és cedazuridin terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az embryofoetális toxicitást vizsgáló állatkísérletek eredményei alapján (lásd 5.3 pont) a terhes nőknek adott Inaqovi árthat a magzatnak.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Inaqovi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. A kezelés megkezdése előtt minden fogamzóképes nőnek terhességi tesztet kell végeznie. A beteget fel kell világosítani a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatról, ha az Inaqovi-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a gyógyszer alkalmazása során.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a decitabin, a cedazuridin, illetve metabolitjaik kiválasztódnak-e az anyatejbe.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Inaqovi alkalmazása ellenjavallt a szoptatás időszakában (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A decitabin és cedazuridin termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Egerekkel végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban a petefészekre és a herére kifejtett toxikus hatásokat figyelték meg. A kezelés következtében fellépő meddőség lehetősége miatt javasolni kell, hogy férfi betegek kérjenek tanácsot a spermakonzerválással, illetve a fogamzóképes nők a petesejtfagyasztással kapcsolatosan a kezelés megkezdése előtt. A kezelés megkezdése előtt, illetve teherbe esés tervezése esetén figyelembe kell venni a fenti iránymutatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Inaqovi közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket fel kell világosítani arról, hogy nemkívánatos hatásokat, például anaémiát tapasztalhatnak a kezelés ideje alatt. Ezért gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor óvatosság szükséges.

-

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Inaqovi biztonságosságát egy III. fázisú klinikai vizsgálatban (ASTX727-02-EU) értékelték, amelyben 80, AML-es beteg kapta ezt a gyógyszert monoterápiaként, valamint egy I/II. fázisú vizsgálatban (ASTX727-07), amelyben 189, AML-es beteg kapott Inaqovi-t venetoklaxszal kombinálva. Az alábbiakban kerül ismertetésre az Inaqovi általános biztonságossági profilja, amely az intravénás decitabin ismert biztonságossági profilját is tükrözi.

Az ASTX727-02-EU és az ASTX727-07 vizsgálatban kezelt betegek körében a leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások – beleértve a ≥ 3 . fokozatú mellékhatásokat is – a thrombocytopenia (ASTX727-02-EU) és a lázas neutropenia (ASTX727-07) voltak.

A leggyakoribb ($\geq 20\%$) súlyos mellékhatás a lázas neutropenia, sepsis és a pneumonia volt.

A kezelés ideje alatt a betegek 24%-a halt meg. A leggyakoribb, halálos kimenetelű mellékhatások közé az alábbiak tartoztak: pneumonia (8%), sepsis (3%) és – thrombocytopenia esetén – a központi idegrendszeri haemorrhagia (3%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások biztonságossági értékelése nagyrészt azokon a tapasztalatokon alapul, amelyeket a Dacogen alkalmazásakor szereztek AML-es betegeknél. Felnőtt betegeknél az Inaqovi biztonságosságát abban a biztonságossági populációban értékelték, amely a III. fázisú klinikai vizsgálat (ASTX727-02-EU, N = 80), valamint az Inaqovi és a venetoklax kombinációját vizsgáló I/II. fázisú vizsgálat (ASTX727-07, N = 189) AML-es résztvevőit foglalta magában.

A 3. táblázat tartalmazza az Inaqovi-val kezelt AML-es betegek monoterápiájával (N = 80), vagy venetoklaxszal végzett kombinációs kezelésével (N = 189), illetve az intravénás decitabin-kezeléssel összefüggésbe hozott mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint. Mindegyik szervrendszeren belül a mellékhatások gyakoriság szerint, majd csökkenő súlyosság szerinti sorrendben vannak megadva. Az egyes mellékhatások gyakorisági kategóriájának meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Az Inaqovi, a venetoklaxszal kombinált Inaqovi vagy az intravénás decitabin-terápia alkalmazásakor megfigyelt mellékhatások AML-es betegeknél

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés ^a	AML-monoterápia (N = 80), AML kombinált terápia (N = 189) vagy iv. decitabin	
		Minden (bármely) CTCAE-fokozat Gyakoriság	CTCAE 3–4. fokozat Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Minden egyéb fertőzés (vírusos, bakteriális, gombás) ^b	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Pneumonia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Sepsis ^c	Nagyon gyakori	Gyakori
	Húgyúti fertőzés ^d	Nagyon gyakori	Gyakori
	Sinusitis (beleértve a gombás és a bakteriális eredetűt ^e)	Gyakori ^e	Gyakori ^e
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Leukopenia ^f	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia ^{f,g}	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Anaemia ^f	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Neutropenia ^f	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Pancytopenia ^h	Nem gyakori ^h	Nem gyakori ^h
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Differenciációs szindróma ⁱ	Nem ismert	Nem ismert

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés ^a	AML-monoterápia (N = 80), AML kombinált terápia (N = 189) vagy iv. decitabin	
		Minden (bármely) CTCAE-fokozat Gyakoriság	CTCAE 3–4. fokozat Gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia ^f	Nagyon gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Cardiomyopathia ^j	Nem gyakori ^j	Nem gyakori ^j
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	Epistaxis	Gyakori	Gyakori
	Intersticiális tüdőbetegség	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis ^k	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hasmenés ^l	Nagyon gyakori	Gyakori ^l
	Hányás ^l	Nagyon gyakori	Gyakori ^l
	Neutropeniás colitis ^m	Gyakori	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint ^f	Nagyon gyakori	Gyakori
	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint ^f	Nagyon gyakori	Gyakori
	Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint ^f	Nagyon gyakori	Gyakori
	Emelkedett bilirubinszint ^f	Nagyon gyakori	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma) ⁿ	Nem gyakori ⁿ	Nem értelmezhető ^o
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Nagyon gyakori	Gyakori

^a Mindegyik mellékhatás gyakorisági kategóriája a CIOMS III szerinti besoroláson alapul

^b A leggyakrabban a következőket figyelték meg: analis abscessus, anorectalis fertőzés, bacteraemia, cellulitis, herpesvírus-fertőzés, candidiasis, bőrfertőzés, varicella-zoster vírusfertőzés

^c A leggyakrabban a következőket figyelték meg: sepsis, septicus sokk, systemás candidiasis, urosepsis

^d A leggyakrabban a következőket figyelték meg: bakteriuria, cystitis, húgyúti fertőzés

- ^e Az Inaqovi klinikai vizsgálatában nem figyeltek meg bakteriális sinusitist, az iv. decitabin klinikai vizsgálatában viszont megfigyeltek sinusitist (a mikroorganizmus nincs meghatározva), amelyekben gyakori mellékhatás volt
- ^f Laboratóriumi értékek alapján
- ^g A thrombocytopenia vérzéshez és haemorrhagiás mellékhatásokhoz vezethet, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek
- ^h Pancytopeniát (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) nem figyeltek meg az Inaqovi klinikai vizsgálatában, az iv. decitabin klinikai vizsgálatában viszont igen, amelyekben nem gyakori mellékhatás volt
- ⁱ Differenciálódási szindrómát és interstitialis tüdőbetegséget nem figyeltek meg az Inaqovi klinikai vizsgálatában, a forgalomba hozatal után az iv. decitabin alkalmazásával összefüggésben viszont igen
- ^j Az Inaqovi klinikai vizsgálatában nem figyeltek meg cardiomyopathiát, az iv. decitabin klinikai vizsgálatában viszont igen, amelyekben nem gyakori mellékhatás volt
- ^k A leggyakrabban a következőket figyelték meg: aphthosus fekély, glossitis stomatitis, nyelvulceratio
- ^l Az Inaqovi klinikai vizsgálatában nem figyeltek meg hasmenést és 3–4. fokozatú hányást, az iv. decitabin klinikai vizsgálatában viszont igen, amelyekben ezek gyakori mellékhatások voltak
- ^m Proctitist (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) nem figyeltek meg az Inaqovi klinikai vizsgálatában, a forgalomba hozatal után az iv. decitabin alkalmazásával összefüggésben viszont igen
- ⁿ Akut lázas neutrophil dermatosist nem figyeltek meg az Inaqovi klinikai vizsgálatában, az iv. decitabin klinikai vizsgálatában viszont igen (összes fokozat), amelyekben nem gyakori mellékhatás volt
- ^o Nem értelmezhető (3–4. fokozat): Gyógyszermellékhatást nem figyeltek meg sem az Inaqovi, sem az iv. decitabin alkalmazásakor sem a két klinikai vizsgálatban, sem a forgalomba hozatalt követően

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai)

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások

A kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett hematológiai mellékhatások: leukopenia, thrombocytopenia, anaemia, neutropenia és lázas neutropenia. Ezek a mellékhatások a myelosuppressio tünetei, és pancytopeniaként jelentkezhetnek.

Súlyos vérzéses gyógyszermellékhatásokról, így súlyos thrombocytopenia mellett kialakuló gastrointestinalis haemorrhagiáról és cerebrális haemorrhagiáról számoltak be a kezelt betegeknek. Vérzés felléphet a szemben, a bőrben és a (szájüregi és anorectalis) nyálkahártyában is.

A hematológiai mellékhatásokat a teljes vérkép rutinszerű ellenőrzésével és szupportív kezelések korai alkalmazásával kell kezelni. A szupportív kezelések közé tartozik az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása és/vagy növekedési faktorok (pl. G-CSF) adása neutropenia esetén, illetve a transzfúzió anaemia vagy thrombocytopenia esetén, az intézményi ajánlásoknak megfelelően. Azokat a helyzeteket, amikor a kezelést késleltetni kell, lásd a 4.2 pontban.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

A kezelt betegeknek súlyos, potenciálisan halálos kimenetelű, fertőzéssel összefüggő mellékhatásokat jelentettek, például: septicus sokk, sepsis, pneumonia és egyéb fertőzések (viralis, bacterialis és mycoticus).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A kezelés alatt enterocolitist, beleértve neutropeniás colitist jelentettek. Az enterocolitis septicus szövődményekhez vezethet, és halálos kimenetelű lehet.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Fertőzőeseti etiológia jeleit nem mutató interstitialis tüdőbetegség (*interstitial lung disease*, ILD) eseteit (beleértve a tüdőgyulladássá és tüdőfibrosissá alakuló pulmonalis infiltrátumokat is) jelentették intravénás decitabinnal kezelt betegeknél.

Differenciálódási szindróma

Differenciálódási szindróma (más néven retinsav-szindróma) eseteit jelentették intravénás decitabint kapó betegeknél. A differenciálódási szindróma halálos kimenetelű lehet. Klinikai tünetei: respirációs distressz, pulmonalis infiltrátumok, láz, bőrkivetés, pulmonalis oedema, perifériás oedema, gyors testtömeg-növekedés, pleuralis effusio, pericardialis effusio, hypotensio és veseműködési zavar. A differenciálódási szindróma kialakulhat leukocytosissal egyidejűleg vagy anélkül. Kapilláriszívargás szindróma és coagulopathia szintén előfordulhat (lásd 4.4 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A III. és I/II. fázisú klinikai vizsgálatban az Inaqovi-val kezelt betegek 39%-a, illetve 28%-a 75 évesnél fiatalabb, 61%-a, illetve 72%-a pedig 75 éves vagy ennél idősebb volt. Összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és hatásosság tekintetében a 75 éves és idősebb, illetve fiatalabb betegek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A túlادagolás fokozott myelosuppressziót és neutropeniával összefüggő fertőzéseket, például pneumóniát és sepsist okozhat.

Túlادagolás kezelése

A gyógyszer túlادagolásának nincs ismert antidotuma. Túlادagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és megfelelő tüneti kezelést kell indítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, antimetabolitok, pirimidin-analógok; citidin-deamináz-inhibitor; ATC-kód: L01BC58.

Hatásmechanizmus

A decitabin nukleozid metabolikus inhibitor, amely a feltételezések szerint a daganatellenes hatásait foszforilációt követően, valamint a DNS-be történő közvetlen beépülés és a DNS-metiltranszferáz gátlása után fejti ki, ami által a DNS hipometilációját, valamint sejtdifferenciálódást és/vagy apoptózist idéz elő. A daganatos sejtekben a decitabin által kiváltott hipometiláció helyreállíthatja azoknak a géneknek a normális működését, amelyek kritikus fontosságúak a sejtdifferenciálódás és -proliferáció szabályozása szempontjából. A gyorsan oszló sejtekben a decitabin citotoxicitásának oka lehet továbbá a kovalens kötésű adduktok létrejötte a DNS-metiltranszferáz és a DNS-be beépült decitabin között.

A citidin-deamináz (CDA) nevű enzim felelős a citidin-nukleozidok, köztük a citidin-analóg decitabin lebontásáért. A gastrointestinalis traktusban és a májban a nagy mennyiségű CDA rövid idő alatt lebontja ezeket a nukleozidokat, valamint gátolja vagy csökkenti az orális biohasznosulásukat. A cedazuridin gátolja a CDA-t. A cedazuridin és a decitabin együttes orális alkalmazásának következtében fokozódik a decitabin szisztémás expozíciója amiatt, hogy a bélben és májban a CDA gátolja a decitabin *first-pass* metabolizmusát.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Monoterápia

Az Inaqovi-t egy III. fázisú (ASTX727-02-EU, NCT03306264), nyílt elrendezésű, randomizált, 2 ciklusos, 2 szekvenciás keresztezett vizsgálatban értékelték, amelyben az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kritériumai alapján meghatározott *de novo* vagy szekunder AML-ben szenvedő, standard indukciós kemoterápiára nem alkalmas felnőtt betegek vettek részt. Összesen 89 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban az 1. ciklusban orális Inaqovi (35 mg decitabin és 100 mg cedazuridin) és a 2. ciklusban intravénás decitabin (20 mg/m²) kezelésre (n = 44), illetve ezzel fordított sorrendű kezelésre (n = 45). Az Inaqovi-t és az intravénás decitabint egyaránt naponta egyszer alkalmazták a 28 napos ciklus 1–5. napján. A 3. ciklustól kezdődően minden beteg Inaqovi-t kapott szájon át naponta egyszer mindegyik 28 napos ciklus 1–5. napján a betegség progressziójáig, az elhalálozásig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A randomizált betegek közül kettő nem kapott semmilyen vizsgálati kezelést, tizenöt beteg pedig csak az 1. ciklusban: 8-an Inaqovi-t, 7-en pedig intravénás decitabint.

A kezelés medián időtartama 5 hónap volt (tartomány: 0–18 hónap).

A demográfiai jellemzőket és a kiindulási betegségjellemzőket a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Demográfiai jellemzők és a kiindulási betegségjellemzők (III. fázis)

Jellemző	III. fázis Inaqovi (N = 89)
Életkor (év)	
Medián (min., max.)	78 (61, 92)
Nem (%)	
Férfi	54 (60,7)
Nő	35 (39,3)
ECOG-teljesítménystátusz (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)

Jellemző	III. fázis Inaqovi (N = 89)
Betegségkategória (%)	
<i>De novo</i> AML	57 (64,0)
Szekunder AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Egyéb korábbi hematológiai betegség	7 (7,9)
Terápiával összefüggő AML	7 (7,9)
Korábbi HMA-terápia (%)	
Korábbi azacitidin-kezelés	2 (2,2)
Transzfúzió-dependencia^a (%)	
Vörösvérteset-transzfúzió-dependencia	37 (41,6)
Vérlemezke-transzfúzió-dependencia	14 (15,7)

^a Meghatározása: ≥ 2 egység transzfúziójának dokumentálása a vizsgálati kezelés első napjától számított 56 napon belül.

AML = akut myeloid leukaemia; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group* (Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport); HMA = *hypomethylating agent* (hipometiláló szer); MDS = myelodysplasiás syndroma.

A III. fázisú vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a decitabin 5 napos kumulatív AUC-je volt az Inaqovi és az intravénás decitabin között. Az Inaqovi-val elért $AUC_{0-24\text{ h}}$ expozíció egyenértékű volt a 20 mg/m² dózisban adott intravénás decitabin infúzióéval (lásd 5.2 pont).

A másodlagos hatásossági végpontok a következők voltak: teljes terápiás válasz (*complete response*, CR), valamint a transzfúzió-dependenciáról a transzfúzió-independenciára való konverzió aránya. A hatásosság összefoglalásának leírását az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: Hatásossági eredmények az ASTX727-02-EU AML (III. fázis) vizsgálat AML-es betegeinél

Hatásossági végpontok	Inaqovi (N = 89)
Teljes terápiás válasz (%) [95%-os CI]	21 [13,4, 31,3]
CR medián időtartama* – hónapok száma [95%-os CI]	5,8 [3,3, NE]
Medián idő a CR-ig – hónapok száma [tartomány]	3,0 [1,8, 7,4]
Összesített válasz [†] (%) [95%-os CI]	32 [22,0, 42,2]

* A CR kezdetétől a relapszusig vagy a halálig

[†] Az összesített válasz (OR) magában foglalta azokat a betegeket, akiknél a legjobb válasz CR, CRi, illetve PR volt (CI = konfidenciaintervallum); CR = complete response (teljes terápiás válasz); NE = nem értékelhető; OR = overall response (összesített válasz); PR = partial response (részleges terápiás válasz).

A beteg transzfúzió-independensnek minősült, ha a kezelés után nem kapott sem vörösvértest-, sem vérlemezke-transzfúziót ≥ 56 egymást követő napon. Összesen 41 olyan beteg közül (a 87 kezelt beteg köréből), aki vagy vörösvértest- és/vagy vérlemezke-transzfúzió-dependens volt a kiinduláskor, 14 (34%) vörösvértest-, illetve vérlemezke-transzfúzió-independens lett a kiindulás utáni bármely 56 napos időszakban. A kiinduláskor vörösvértest- és vérlemezke-transzfúzió-independens 46 beteg közül 12 (26%) transzfúzió-independens maradt a kiindulás utáni bármely 56 napos időszakban.

Venetoklaxszal kombinálva

Az Inaqovi venetoklaxszal kombinált alkalmazását a II. fázisú ASTX727-07 vizsgálat B részében értékelték, amely egy egykarú, nyílt elrendezésű, intervenciós vizsgálat volt: 101 olyan, újonnan

diagnosztizált, AML-ben szenvedő felnőtt beteget kezeltek, akik 75 évesek vagy annál idősebbek voltak, vagy pedig olyan komorbiditás állt fenn náluk, amely kizárta az intenzív indukciós kemoterápia alkalmazását az alábbi kritériumok legalább egyike alapján: kiindulási ECOG-teljesítményszám: 2–3, súlyos szívbetegség vagy pulmonalis komorbiditás, közepesen súlyos májkárosodás, $CL_{cr} \geq 30$ ml/perc – < 45 ml/perc, vagy egyéb komorbiditás.

A betegek az Inaqovi-t szájon át, naponta egyszer kapták az egyes ciklusok 1–5. napján, és a venetoklaxot naponta egyszer az alábbiak szerint: 100 mg az 1. ciklus 1. napján, 200 mg az 1. ciklus 2. napján, 400 mg az 1. ciklus 3–28. napján, és 400 mg a ≥ 2 . ciklus 1–28. napján – minden 28 napos ciklusban, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A csontvelővizsgálatokat – kevés kivételtől eltekintve – a kezelési ciklus 1. napját megelőző 7 napos időkereten belül vagy a kezelés 1. napján végezték el a kezelésre adott válasz meghatározása és a vizsgálati kezelés adagolásával kapcsolatos döntéshozatal érdekében. Azoknál a betegeknél, akiknél remissziót állapítottak meg, a dózis elhalasztása és/vagy a dózis csökkentése megengedett volt 4-es fokozatú neutropenia vagy thrombocytopenia esetén, valamint 3-as vagy 4-es fokozatú nem hematológiai toxicitás esetén.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzőket a 6. táblázat szemlélteti.

6. táblázat: Demográfiai adatok és kiindulási betegségjellemzők az ASTX727-07 vizsgálat B részében

Jellemző	INAQOVI + VEN N = 101
Életkor (év)	
Medián (min, max)	78 (63, 88)
Nem (%)	
Férfi	60
Nő	40
ECOG-teljesítménypontszám (%)	
0–1	78
2	19
3	3
Diagnózis, n (%)	
AML visszatérő genetikai rendellenességekkel	14 (13,9)
AML myelodysplasiával összefüggő változásokkal	57 (56,4)
AML, terápiával kapcsolatos	7 (6,9)
AML, külön megnevezés nélkül	23 (22,8)

A II. fázis B. részében az elsődleges végpont a vizsgáló értékelése szerinti CR volt. A medián utánkövetési idő 11,2 hónap volt (tartomány: 0,3–17,5 hónap). Az Inaqovi-kezelés medián időtartama 5,5 hónap (tartomány: 0,2–17,2 hónap), a venetoklax-kezelés medián időtartama pedig 5,5 hónap volt (tartomány: 0,2–17,2 hónap).

A hatásossági eredményeket a 7. táblázat szemlélteti.

7. táblázat: Hatásossági eredmények AML-ben szenvedő betegeknél (ASTX727-07 vizsgálat, B rész)

Hatásossági végpont	INAQOVI + VEN (N = 101)
Terápiásválasz-arány CR, n (%) (95% CI)*	47 (46,5) (36,5; 56,7)
A válasz időtartama^{†‡} Medián DoR (CR) (hónap) (95% CI)	NR (NR, NR)
A válaszig eltelt idő (minden válaszadó) a vizsgálók által meghatározva A válaszig eltelt idő (hónap) Medián Min., max.	CR (n = 47) 2,37 0,7; 15,3

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; DoR = a válasz időtartama; NR = nem érték el

A CR-t a 2017-es European LeukemiaNet (ELN) kritériumok alapján értékelték (Döhner és mtsai, 2017)

* Clopper–Pearson-módszerrel becsült

† A meghatározás szerint a CR első bekövetkezésétől a betegség progressziójáig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő – amelyik előbb bekövetkezik

‡ Kaplan–Meier-módszerrel becsült

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség az AML-es gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyezett az Inaqovi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A decitabin és cedazuridin farmakokinetikai (PK) paramétereit az Inaqovi javasolt dózisának alkalmazását követően vizsgálták myelodysplasiás szindrómában (MDS), krónikus myelomonocytás leukaemiában (CMML) és AML-ben szenvedő betegeknél.

Az 5 egymást követő napon a javasolt dózisban adott Inaqovi-val a decitabin AUC expozíciója egyenértékű volt azzal, amit a 20 mg/m² dózisban alkalmazott intravénás decitabin-infúzió mellett mértek. A teljes decitabin AUC_{0-24 h} mértaniátlag-aránya (*geometric mean ratio*, GMR) az Inaqovi és az intravénás decitabin között 99% volt az MDS-ben/CMML-ben szenvedő betegeknél, illetve 100% az AML-es betegeknél (90%-os konfidenciaintervallum [CI]: 93%; 106% az MDS-ben/CMML-ben szenvedő, illetve 91%; 109% az AML-ben szenvedő betegeknél).

Dinamikus egyensúlyi állapotban (amelyet a második dózissal értek el) a keringő plazmakoncentráció a decitabin esetében jellemzően 1,8-szer, a cedazuridin esetében pedig 1,1-szer haladta meg az 1. napi plazmakoncentrációt.

Az MDS-populációban (a rendelkezésre álló legnagyobb betegszám; az AML-es betegeknél kapott adatok hasonlóak voltak) a decitabin átlagos (% variációs együttható [*coefficient of variation*, CV]) AUC_{0-24 h} expozíciója dinamikus egyensúlyi állapotban 189 ng×óra/ml (55%), a C_{max} pedig 145 ng/ml (55%) volt. A cedazuridin átlagos AUC_{0-24 h} expozíciója dinamikus egyensúlyi állapotban (2. nap) 3290 ng×óra/ml (45%), a C_{max} pedig 349 ng/ml (49%) volt.

A decitabin expozíciója az Inaqovi venetoklaxszal történő egyidejű alkalmazása esetén (ASTX727-07 vizsgálat) hasonló volt az Inaqovi-monoterápiánál tapasztaltnak.

Felszívódás

Az Inaqovi orális alkalmazása után a csúskonzentrációig eltelt idő mediánértéke ($t_{\max}$) dinamikus egyensúlyi állapotban 3 óra volt (tartomány: 0,5–7,9) a cedazuridin esetében, illetve 1 óra (tartomány: 0,3–3) a decitabin esetében. A cedazuridinnal együtt adott decitabin orális relatív biohasznosulása nőtt, és a szisztémás AUC expozíció elérte az intravénás decitabin adása mellett mért expozíciót. A cedazuridin biohasznosulása 20,7% volt (tartomány: 12,7–25,6%).

A cedazuridin szisztémás expozícióját az étel nem befolyásolta jelentősen. A magas kalóriatartalmú/magas zsírtartalmú ételek 50%-kal csökkentették a decitabin AUC_{0-24} értékét és 70%-kal a $C_{\max}$ értékét; az alacsony kalóriatartalmú/alacsony zsírtartalmú ételek 40%-kal csökkentették az AUC_{0-24} értékét és 45%-kal a $C_{\max}$ értékét. Ezért az Inaqovi-t éhgyomorra kell bevenni, továbbá a bevétel előtti és utáni 2 órában bármilyen étel fogyasztása kerülendő (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Decitabin

A decitabin megközelítőleg 5%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez *in vitro*. Dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat mértani átlaga (CV%) 417 l (54%).

Cedazuridin

A cedazuridin megközelítőleg 35%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez *in vitro*. Dinamikus egyensúlyi állapotban a cedazuridin látszólagos eloszlási térfogatának mértani átlaga (CV%) 296 l (51%).

Biotranszformáció

Decitabin

A decitabin elsősorban a citidin-deaminázok általi deaminációval metabolizálódik, valamint fiziológias körülmények között fizikai-kémiai lebomlással is.

Cedazuridin

A cedazuridin elsődleges metabolikus útvonala a fizikai-kémiai átalakulás epimerré a gastrointestinalis traktusban végbemenő preabszorpció révén.

Elimináció

Decitabin

Egyetlen dózis Inaqovi orális alkalmazása után a decitabin átlagos (CV%) terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 1,2 (23%) óra volt. Dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos orális clearance (CL/F) 197 l/óra volt. A decitabin fő eliminációs útvonala metabolikus/lebomlás. A metabolitok és bomlástermékek főként a vesén keresztül ürülnek ki.

Cedazuridin

Egyetlen dózis Inaqovi orális alkalmazása után a cedazuridin átlagos (CV%) $t_{1/2}$ -értéke 6,3 (18%) óra volt. Dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos (CV%) látszólagos orális clearance (CL/F) 25,6 (159%) l/óra volt.

A cedazuridin két fő eliminációs útvonala a renális elimináció anyavegyületként, valamint az átalakulása epimerré (amely később a vesén keresztül ürül ki). Radioizotóppal jelzett 100 mg cedazuridin egyetlen dózisának orális alkalmazását követően a beadott dózis 46%-a (17,1%-a változatlan formában) jelent meg a vizeletben, 51%-a pedig a székletben.

Linearitás/nonlinearitás

Az adagolási intervallum alatt nagyjából dózisarányos emelkedést észleltek a 100 mg cedazuridinnal kombinációban, 20 mg és 40 mg közötti dózistartományban alkalmazott decitabin csúcskoncentrációjában (C_{max}) és AUC-jében.

A naponta egyszer adott 40 mg és 100 mg közötti dózistartomány értékelése alapján a cedazuridin expozíciója dózisarányos volt.

Különleges betegcsoportok

Az életkor, a nem, a testtömeg és a testfelszín nem fejtett ki klinikailag releváns hatást a decitabin és a cedazuridin PK paramétereire az Inaqovi adagolását követően.

Vesekárosodás

A decitabin és cedazuridin PK-ját szabályszerűen nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokba normál vesefunkciójú (N = 65), valamint enyhe vesekárosodásban szenvedő (N = 129) és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (N = 103) betegeket vontak be. A vesekárosodás növeli a cedazuridin expozícióját (mivel az anyavegyület renális eliminációja fő eliminációs útvonal), valamint potenciálisan fokozza a decitabin expozícióját is (mivel a cedazuridin fokozott expozíciója gátolja a decitabin metabolizmusát). A decitabin elsősorban metabolizálódik, és nem ürül ki a vesén keresztül változatlan gyógyszer formájában. A vizsgálatokban csak három olyan beteg vett részt, akinek súlyos vesekárosodása volt, illetve egyetlen olyan beteg sem, aki végstádiumú vesebetegségben szenvedett. Lásd még 4.2 és 4.4 pont.

Májkárosodás

A decitabin és cedazuridin PK-ját szabályszerűen nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatokba nagyon kevés károsodott májfunkciójú beteget vontak be. A májkárosodás várhatóan nem fejt ki jelentős hatást a decitabin és a cedazuridin expozíciójára, mivel a cedazuridin nem a májban metabolizálódik, a decitabint pedig a számos szövetben megtalálható citidin-deamináz metabolizálja.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás, mutagenézis és fertilitási zavarok

A decitabinnal, a cedazuridinnal, illetve kombinációjukkal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A decitabin mutagén hatást mutatott *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A decitabin növelte a mutációk gyakoriságát L5178Y eger-lymphomasejtekben, és mutációk alakultak ki egy *Escherichia coli* lac-I

transzgenben is a decitabinnal kezelt egerek vastagbeléből izolált DNS-ben. A decitabin kromoszómák átrendeződését idézte elő ecetmuslicák lárváiban.

A cedazuridin mutagén hatást mutatott bakteriális reverz mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt), illetve genotoxikus hatást humán lymphocytaon végzett *in vitro* kromoszóma-aberrációs vizsgálatban. A cedazuridin genotoxicitási értékelésének eredménye negatív volt három *in vivo* vizsgálatban az egér mikronukleusz-teszt, a Comet-teszt és a Pig-A-teszt alapján.

Állatokkal végzett fertilitási és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a reprodukív funkciót és a fertilitást érintő nemkívánatos hatásokat mutattak ki.

Hím egereknél, amelyeknek intraperitonealis injekcióban 0,15, 0,3, illetve 0,45 mg/m² decitabint adtak (a javasolt klinikai dózis körülbelül 0,3-1%-át) hetente 3-szor 7 hétig, a herék tömegének csökkenését, kóros szövettani elváltozásokat és a spermiumok számának jelentős csökkenését észlelték a $\geq 0,3$ mg/m² dózis mellett. A megtermékenyülési arány csökkent, a preimplantációs veszteség gyakorisága pedig jelentősen nőtt azoknál a nőstényeknél, amelyek $\geq 0,3$ mg/m² decitabinnal kezelt hímekkel párosodtak.

A decitabint *per os* adták hím patkányoknak naponta 0,75, 2,5, illetve 7,5 mg/ttkg dózisban 5 napos kezelést és 23 napos kezelésmentes időszakot magában foglaló ciklusokban, összesen 90 napon keresztül. A herék és a mellékherék tömegének csökkenését, kóros szövettani elváltozásokat és a spermiumok számának csökkenését figyelték meg $\geq 0,75$ mg/ttkg dózis adásakor (ami az AUC alapján körülbelül ≥ 3 -szorosa a betegnek a javasolt klinikai dózis mellett megfigyelt expozíciónak).

A cedazuridint *per os* adták hím és nőstény egereknek naponta 100, 300, illetve 1000 mg/ttkg dózisban 7 napos kezelést és 21 napos kezelésmentes időszakot magában foglaló ciklusokban, összesen 91 napon keresztül. 1000 mg/ttkg dózis mellett (ami körülbelül 108-szorosa a betegnek a javasolt klinikai dózis mellett megfigyelt expozíciónak) mellékhatásokat észleltek, köztük kóros szövettani elváltozásokat a herékben, a mellékherékben és a petefészkekben, valamint a spermiumok számának csökkenését. Ezek a mellékhatások a reverzibilitás jeleit mutatták 3 kezelésmentes napot követően.

Teratogén hatások

A szakirodalomból származó bizonyítékok arra utalnak, hogy a decitabinnak van karcinogén potenciálja. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok rendelkezésre álló adatai megfelelő mennyiségű bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a decitabinnak genotoxikus potenciálja van. A szakirodalomból származó adatok arra is utalnak, hogy a decitabin a szaporodási ciklus minden szakaszára ártalmas, beleértve a fertilitást, a magzati fejlődést és a postnatalis fejlődést. A patkányokkal és nyulakkal végzett, több ciklusos, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy az elsődleges toxicitás a myelosuppressio volt, beleértve a csontvelőre kifejtett hatást, ami a kezelés felfüggesztésekor rendeződött. Gastrointestinalis toxicitást is megfigyeltek, valamint a hímek heresorvadását, ami nem szűnt meg a felépülési időszak alatt.

A decitabin adása hasonló általános toxicitást mutatott az újszülött/ fiatal patkányok esetén, mint az idősebb egyedeknél. Az újszülött/ fiatal patkányok myelosuppressiót előidéző adagokkal történő kezelése nem volt hatással a neurobiológiai viselkedésre, fejlődésre és a szaporodó képességre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát

hipromellóz (E464)
kroszkarmellóz-nátrium (E466)
vízmentes koloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol (E1521)
talkum (E553b)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 filmtabletta laminált nedvességmegkötőt tartalmazó PVC/alumínium buborékfóliában (3 -rétegű, hidegen formálható alumínium-műanyag).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Inaqovi filmtabletta biztonságos kezelése

Az Inaqovi filmtabletta kezelésekor be kell tartani a citotoxikus gyógyszerek kezelésével kapcsolatos irányelveket a vonatkozó helyi ajánlásnak és/vagy előírásoknak megfelelően.

Az Inaqovi filmtabletta kezelése semmilyen kockázattal nem jár, amennyiben a tabletták külső bevonata sértetlen.

Az Inaqovi filmtablettát nem szabad szétzúzni vagy részekre osztani.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerek ártalmatlanítására vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1756/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inaqovi 35 mg/100 mg filmtabletta
decitabin/cedazuridin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

35 mg decitabint és 100 mg cedazuridint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
5 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A tablettát egészben kell lenyelni. A tablettát nem szabad szétrágni, összezúzni vagy darabokra törni.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1756/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletta
decitabine/cedazuridine

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Inaqovi 35 mg/100 mg filmtabletta decitabin/cedazuridin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Inaqovi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Inaqovi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Inaqovi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Inaqovi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Inaqovi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Inaqovi?

Az Inaqovi egy daganatellenes gyógyszer. Hatóanyagai a decitabin és a cedazuridin.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Inaqovi?

Az Inaqovi önmagában vagy egy venetoklax hatóanyagot tartalmazó másik gyógyszerrel kombinálva alkalmazható az akut mieloid leukémia (AML) kezelésére felnőtteknél, amennyiben számukra a kemoterápia nem megfelelő. Inaqovi-t akkor adnak Önnek, amikor először diagnosztizálják az AML-t.

Az AML a daganatos betegségek egyik típusa, amely a mieloid sejteknek nevezett fehérvérsejteket érinti. AML-ben a mieloid sejtek nagyon gyorsan osztódnak és növekednek a csontvelőben és a vérben.

Hogyan fejti ki az Inaqovi a hatását?

Az Inaqovi két hatóanyagot tartalmaz, amelyek különbözőképpen fejtik ki a hatásukat. A decitabin úgy, hogy meggátolja a daganatos sejtek növekedését. Ezeket a sejteket el is pusztítja. A cedazuridin nem közvetlenül a daganatos sejtekre hat, hanem a decitabin lebomlását akadályozza meg. Ennek következtében nő a decitabin mennyisége a szervezetben, ezáltal fokozódnak a hatásai.

2. Tudnivalók az Inaqovi szedése előtt

Ne szedje az Inaqovi-t:

- ha allergiás a decitabinra, a cedazuridinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat (lásd 2. pont: Szoptatás).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Inaqovi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- tüdőproblémája van;
- májproblémája van;
- veseproblémája van;
- szívproblémája van.

Csontvelőműködési zavar (mieloszuppresszió) és „differenciálódási szindróma”

Az Inaqovi a csontvelő működésének súlyos zavarát okozhatja (ebben a kórállapotban a csontvelő nem képes elég vörösvértestet termelni), vagy súlyos immunreakciót, úgynevezett „differenciálódási szindrómát” idézhet elő. Mindkettő lehet halálos kimenetelű.

Ha ezeknek bármilyen jelét vagy tünetét észleli, sürgősen forduljon orvoshoz (a tüneteket lásd a 4. pontban).

Tumorlízis-szindróma

Azoknál a betegeknél, akik venetoklaxszal kombinációban szednek Inaqovi-t, fennáll a tumorlízis-szindróma (TLS) kockázata. További információkért olvassa el a venetoklax hatóanyagot tartalmazó gyógyszer betegtájékoztatóját.

Szív- és érrendszeri betegség

Ha bármilyen szívproblémája volt vagy van, beszéljen kezelőorvosával, hogy ellenőrizni lehessen az Ön állapotát a szívelégtelenség esetleges jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

Vérvizsgálatok

A kezelés ideje alatt vérvizsgálatokat végeznek Önnél. Ezekre az Inaqovi-kezelés megkezdése előtt, mindegyik kezelési ciklus kezdetekor, valamint a csontvelőműködési zavar bármilyen jelének vagy tünetének észlelése esetén kerül sor. Ezeknek a vérvizsgálatoknak a célja annak ellenőrzése, hogy:

- elegendő vörösvértest van-e a vérben, és hogy
- a máj és a vese megfelelően működik-e.

Kezelőorvosa csökkentheti az Inaqovi adagját vagy késleltetheti az adagolást. Lehet, hogy kezelőorvosa gyógyszereket is ad Önnek a fertőzések megelőzése érdekében.

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek nem szabad Inaqovi-t adni. Ebben a korosztályban nem vizsgálták ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és a(z) Inaqovi

Az Inaqovi-kezelés elkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Inaqovi befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatását, különösen akkor, ha az alábbiak kezelésére az itt megadott gyógyszereket is szedi:

- rosszindulatú daganatos betegség kezelésére például citarabin, gemcitabin vagy azacitidin.

Terhesség, fogamzásgátlás, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne szedjen Inaqovi-t a terhesség alatt, mivel árthat a magzatnak. Ha Ön fogamzóképes nő, terhességi teszt elvégzése javasolt az Inaqovi-kezelés elkezdése előtt.

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Inaqovi-kezelés ideje alatt és az Inaqovi utolsó adagjának bevitelét követően még 6 hónapig.

Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes partnerük van, fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Inaqovi-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelét követően még 3 hónapig.

A leghatékonyabb fogamzásgátló módszerekről beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

Az Inaqovi-kezelés alatt nem szabad szoptatni. Nem ismert ugyanis, hogy az Inaqovi bejut-e az anyatejbe, és így árthat-e a magzatnak.

Férfi és női termékenység

Az Inaqovi hatással lehet a termékenységre. Nem ismert, hogy ez a hatás maradandó-e. Ha bármilyen aggálya van, vagy ha a kezelés elkezdése előtt szeretne hímivarsejteket eltároltatni, illetve petesejteket lefagyasztatni, beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Inaqovi hatással lehet a gépjárművezetéshez, illetve a szerszámok használatához vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha az Inaqovi bevétele után fáradtnak érzi magát vagy szédül, ne vezessen gépjárművet, illetve ne használjon szerszámokat vagy gépeket addig, amíg jobban nem érzi magát.

Az Inaqovi laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Inaqovi-t?

Ezt a gyógyszert a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos írja fel Önnek. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A javasolt adag 1 tablett naponta egyszer, a kezelési ciklus első 5 napján. Utána 23 napig nem kell szedni a gyógyszert. Egy kezelési ciklus 28 napig tart.

- A tablettát egészben, vízzel nyelje le, mindennap nagyjából ugyanabban az időpontban.
- Annak érdekében, hogy a gyógyszer ne érintkezzen a bőrrel és por formájában ne kerüljön a levegőbe, a tablettát ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje darabokra.

- Mivel az elfogyasztott étel csökkentheti a gyógyszer hatásosságát, az Inaqovi-t nem szabad étkezés közben bevenni. Az Inaqovi-t 2 órával étkezés előtt vagy 2 órával az után vegye be.
- Ha Ön szedi mind az Inaqovi-t, mind a venetoklaxot az AML kezeléseként, ne vegye be a két gyógyszert egyidejűleg, mivel a venetoklaxot étkezés közben kell bevenni. A venetoklax esetében kövesse a venetoklax betegtájékoztatójában található utasításokat.

Az Inaqovi-t általában legalább 4 cikluson át kell szedni. Kezelőorvosa rendszeresen végez Önnél vérvizsgálatokat a kezelésre adott válaszreakció ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa késleltetheti a gyógyszer adagolását és módosíthatja a ciklusok teljes számát attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

Ha hányt

Ha hányt a gyógyszer bevétele után, ne vegyen be újabb adagot aznap. A következő adagot másnap, a szokásos időpontban vegye be.

Kezelőorvosa felírhat Önnek egyéb gyógyszert, amelyet mindegyik Inaqovi-adag előtt be kell vennie annak érdekében, hogy a kezelés alatt ne jelentkezzen hányinger és hányás.

Ha az előírtnál több Inaqovi-t vett be

A túladagolás következtében csontvelőműködési zavar, vérmérgezés vagy tüdőgyulladás léphet fel (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások). Ha az előírtnál több Inaqovi-t vett be, **sürgősen forduljon orvoshoz.**

Ha elfelejtette bevenni az Inaqovi-t

Ha a gyógyszerbevitel szokásos időpontjától számított 12 órán belül jut eszébe, hogy nem vette be az esedékes adagot, mielőbb vegye be azt, majd térjen vissza a rendes napi gyógyszeradagolási rendhez.

Ha a gyógyszerbevitel szokásos időpontjától számított 12 óra után jut eszébe, hogy nem vette be az esedékes adagot: ne vegye be a kihagyott adagot, hanem másnap, a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. A gyógyszereszedési időszakot hosszabbítsa meg kihagyott adagonként egy nappal. Fontos, hogy minden ciklusban bevegye az 5 napra előírt adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Inaqovi szedését

Ha idő előtt abbahagyja a gyógyszer szedését, nem biztos, hogy a daganatos betegségét továbbra is kontroll alatt lehet tartani, és a tünetek kiújulhatnak. Ezért csak akkor hagyja abba a gyógyszer szedését, ha kezelőorvosától ezt az utasítást kapja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer szedésével kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **láz:** az alacsony fehérvérsejtszám következtében kialakuló fertőzés jele lehet (**nagyon gyakori** – 10-ből több mint 1 beteget érinthet).
- **mellkasi fájdalom vagy légszomj (lázal vagy köhögéssel, illetve ezek nélkül):** ezek a tüdőgyulladás (**nagyon gyakori** – 10-ből több mint 1 beteget érinthet) vagy a gyulladt tüdő, úgynevezett intersticiális tüdőbetegség (gyakorisága nem ismert) jelei lehetnek.

- **vérzés, beleértve a véres székletet, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló orrvérzést vagy véraláfutást:** ez a vérsejtek (vérlemezkék és vörösvértestek) alacsony számának jele lehet (**gyakori** – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- **a járás, a beszéd, a gondolkodás vagy a látás zavara; hirtelen kialakuló súlyos fejfájás, görcsroham, zsibbadás vagy gyengeség bármelyik testrészben:** ezek agyvérzés jelei lehetnek (**gyakori** – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- **szédülés vagy ájulásközel érzés, zavartság vagy tájékozódási zavar, gyengeség, kifulladás, csökkent vizeletürítés, hasmenés, hányinger/hányás, láz, hidegrázás vagy erős fázás, nyirkos bőr vagy verejtékezés, köhögés:** ezek a vér fertőzőes megbetegedésének (vérmérgezés) jelei és tünetei lehetnek (**nagyon gyakori** – 10-ből több mint 1 beteget érinthet).
- **láz, köhögés, nehézlégzés, bőrkiütés, csökkent vizeletmennyiség, alacsony vérnyomás (hipotenzió), a kar vagy láb duzzanata és gyors testtömeg-gyarapodás:** ezek súlyos immunreakció (differentiálódási szindróma) jelei lehetnek (gyakorisága nem ismert).

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- húgyúti fertőzés
- baktérium, vírus vagy gomba okozta fertőzés
- magas vércukorszint
- fekélyek a szájüregben vagy a nyelven a szájnyálkahártya fájdalmas gyulladása miatt
- hasmenés
- hányinger és hányás
- májműködési értékek megváltozása (emelkedett GPT, GOT, alkalikus foszfatáz, bilirubin)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- orrmelléküreg-gyulladás
- fejfájás
- bélgyulladás (neutropéniás vastagbélgyulladás)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése
- hirtelen kialakuló láz, több vörös vagy kékesvörös, kidudorodó és fájdalmas folt a bőrön, általában a karon, lábszáron, törzsön, arcon vagy nyakon. („akut lázas neutrofil dermatózis” vagy „Sweet-szindróma”)
- szívizombetegség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Inaqovi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Inaqovi?

- A készítmény hatóanyagai a decitabin és a cedazuridin. 35 mg decitabint és 100 mg cedazuridint tartalmaz filmtablettaként.

- Egyéb összetevők:

Az Inaqovi laktózt és nátriumot tartalmaz, lásd 2. pont.

Tablettamag

laktóz-monohidrát, hipromellóz (E464), kroszkarmellóz-nátrium (E466), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E572).

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), polietilén-glikol (E1521), talkum (E553b), vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Inaqovi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Inaqovi piros, ovális alakú, mindkét oldalán domború, 14 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldala sima, a másik oldalán mélynyomású „H35” jelölés.

A filmtabletták 5 darabot tartalmazó alumíniumfólia buborékcsomagolásba vannak csomagolva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>.) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembevételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.