

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Inaqovi 35 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 306 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Rauð, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, 14 mm í þvermál, slétt á annarri hliðinni og með „H35“ ígreypu á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inaqovi er ætlað til staklyfsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði þar sem stöðluð upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum á ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja verður að hefja og hafa eftirlit með meðferð.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Inaqovi er 1 tafla einu sinni á dag á dögum 1 til 5 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Endurtaka skal meðferðarlotur með 28 daga fresti. Halda skal meðferð áfram í að minnsta kosti 4 meðferðarlotur þar til sjúkdómurinn versnar eða fram kemur óviðunandi eiturverkun. Það getur þurft fleiri en 4 meðferðarlotur til að fá fulla svörun eða hlutasvörun.

- Ekki er ráðlagt að skipta yfir í decitabinlyf gefið í bláæð innan meðferðarlotu.
- Íhuga skal lyfjaforgjöf með hefðbundnu velgjuvarnandi lyfi fyrir hvern skammt til að draga úr ógleði og uppköstum (sjá kafla 4.4).
- Íhuga skal að fresta eða minnka skammt hvernar meðferðarlotu fyrir sjúklinga sem fá eituráhrif í blóði og eituráhrif sem ekki tengjast blóði (sjá „Aðlögun skammta“).

Ef skammtur gleymist eða er kastað upp

- Ef sjúklingur gleymir skammti innan 12 klst. frá því að lyfið er notað vanalega verður hann taka skammtinn sem gleymst hefur eins fljótt og hægt er og halda áfram vanalegri daglegri skammtaáætlun.
- Ef sjúklingur gleymir skammti í 12 klukkustundir eða lengur verður sjúklingurinn að bíða og taka skammtinn sem gleymdist á vanalegum tíma næsta dag og síðan lengja skammtatímabilið um einn dag fyrir hvern skammt sem gleymdist til að ljúka 5 dagskömmum í hverri meðferðarlotu.
- Ef sjúklingurinn kastar upp eftir að hafa tekið skammt skal ekki taka viðbótarskammt þann dag. Taka verður næsta skammt á vanalegum tíma og halda svo áfram með vanalegum daglegum skömmum án þess að framlengja skammtatímabilið.

Aðlögun skammta

Aukaverkanir á blóð

Fresta verður næstu meðferðarlotu ef heildarfjöldi daufkyrninga er undir $1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur undir $50 \times 10^9/l$ ef virkur sjúkdómur er ekki til staðar. Hafa verður eftirlit með heildarblóðkornafjölda þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $1,0 \times 10^9/l$ eða hærri og blóðflögur eru $50 \times 10^9/l$ eða hærri.

Ef virkur sjúkdómur er ekki til staðar:

- Ef blóðmynd nær bata (heildarfjöldi daufkyrninga a.m.k. $1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur a.m.k. $50 \times 10^9/l$) innan 2 vikna frá síðustu meðferðarlotu skal halda meðferð áfram með sama skammti.
- Ef blóðmynd nær ekki bata (heildarfjöldi daufkyrninga a.m.k. $1,0 \times 10^9/l$ og blóðflögur a.m.k. $50 \times 10^9/l$) innan 2 vikna frá síðustu meðferðarlotu:
 - Verður að fresta meðferð í allt að 2 vikur til viðbótar OG
 - Verður sjúklingurinn að halda meðferð áfram með minnkuðum skammti á dögum 1 til 4. Íhuga verður frekari minnkun skammta í þeirri röð sem gefin er upp í töflu 1 ef mergbæling heldur áfram eftir skammtaminnkun.
 - Viðhalda þarf skammtinum eða auka hann í næstu meðferðarlotum eftir klíniskum ábendingum.

Sjúklingar með virkan sjúkdóm skulu meðhöndlaðir í að lágmarki 4 meðferðarlotur.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkun vegna mergbælingar

Skammtaminnkun	Skammtur
Fyrsta	1 tafla einu sinni á dag á dögum 1 til 4
Önnur	1 tafla einu sinni á dag á dögum 1 til 3
Þriðja	1 tafla einu sinni á dag á dögum 1, 3 til 5

Meðhöndla verður viðvarandi verulega daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita með stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóði

Fresta verður næstu meðferðarlotum ef eftirfarandi aukaverkanir sem ekki tengjast blóði koma fram og halda áfram með sama eða minni skammti þegar þær lagast:

- Kreatínín í sermi 2 mg/dl eða hærri
- Gallrauði í sermi 2 sinnum efri mörk eðlilegs gildis eða hærri
- Alanínámínótransferasi eða aspartatámínótransferasi 2 sinnum efri mörk eðlilegs gildis eða hærri
- Virk eða ómeðhöndluð sýking

Aðlögun skammta fyrir allar aðrar 3. stigs aukaverkanir eða hærri eiga að fylgja sjúkrahússleiðbeiningum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þörf fyrir aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið metin. Ef versnun verður á lifrarstarfsemi skal hafa náð eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammta sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $[CrCl] \geq 30$ ml/mín./1,73 m²). Vegna möguleika á auknum aukaverkunum þarf að hafa eftirlit með sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi ($CrCl$ 30 til 59 ml/mín./1,73 m²). Inaqovi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($CrCl$ 15 til 29 ml/mín./1,73 m²) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi ($CrCl < 15$ ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Inaqovi hjá börnum (yngri en 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Inaqovi er til inntöku. Gleypa verður töflurnar í heilu lagi með vatni á um það bil sama tíma á hverjum degi. Ekki má neyta matar 2 klukkustundum áður og 2 klukkustundum eftir að lyfið er tekið til að forðast hættu á minnkaðri verkun (sjá kafla 4.5).

Ekki má tyggja töflurnar, mylja þær eða brjóta, til að forðast að virka efnið komist í snertingu við húð eða berist í loftið.

Inaqovi er frumuskemmandi lyf. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um rétta meðhöndlun og förgun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Banvæn og alvarleg mergbæling getur komið fram við meðferð (sjá kafla 4.8).

Mæla verður heildarfjölda blóðkorna áður en meðferð er hafin, fyrir hverja meðferðarlötu og samkvæmt klínískum ábendingum til að hafa eftirlit með svörun og eiturskrifum. Gefa verður vaxtarþætti og meðferð með sýklalyfjum eða fyrirbyggjandi meðferð eftir því sem við á. Fresta verður næstu meðferðarlötu og halda henni áfram með sama eða minni skammti samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar og meðhöndla án tafar.

Daufkyrningafæð

Stuðningsmeðferð felur m.a. í sér fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja og/eða vaxtarþáttar (t.d. G-CSF) við daufkyrningafæð í samræmi við sjúkráhússleiðbeiningar. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um aðstæður þar sem seinka verður gjöf.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (þ.m.t. lungnaíferðir, trefjunarlungnabólga og bandvefsmýndun í lungum) án einkenna um sýkingarvald hjá sjúklingum sem fá decitabin með gjöf í bláæð. Skoða verður sjúklinga með bráðalungnaeinkennum eða óútskýrða versnun lungnaeinkenna vandlega til að útiloka millivefslungnasjúkdóm. Ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur verður að hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er ekki vel þekkt. Gæta verður varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða sjúklingum sem fá teikn eða einkenni skertrar lifrarstarfsemi. Framkvæma verður próf á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin, fyrir hverja meðferðarloftu og eins og klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Gæta verður varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$). Framkvæma verður próf á nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin, fyrir hverja meðferðarloftu og eins og klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjartasjúkdómar

Sjúklingar með sögu um verulega hjartabilun eða klínískt óstöðugan hjartasjúkdóm voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum og því hefur verkun og öryggi lyfsins hjá þessum sjúklingum ekki verið staðfest. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hjartavöðvakvilla með hjartavanstarfsemi, sem í sumum tilvikum var afturkræft eftir að meðferð var hætt, skammtur minnkaður eða eftir að viðeigandi meðferð til að upphefja decitabin var gefin í bláæð (sjá kafla 4.8). Hafa verður eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með sögu um hjartasjúkdóm, með tilliti til teikna og einkenna hjartabilunar.

Hvítkornafjölgunarheilkenni

Greint hefur verið frá hvítkornafjölgunarheilkenni (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) eftir markaðssetningu decitabins gefið í bláæð (sjá kafla 4.8). Hvítkornafjölgunarheilkenni getur verið banvænt (sjá kafla 4.8). Íhuga verður meðferð með stórum skömmtum af barksterum í bláæð og eftirlit með blóðflæði við fyrstu einkennum og teikn sem benda til hvítkornafjölgunarheilkennis. Hætta verður meðferð tímabundið þar til einkennum ganga til baka og, ef hún er hafin aftur, er ráðlagt að gæta varúðar.

Gjöf velgjuvarnandi lyfja

Ógleði og uppköst geta komið fram við meðferð. Íhuga skal að gefa hefðbundið velgjuvarnandi lyf fyrir hvern skammt til að draga úr ógleði og uppköstum.

Hjálparefni

Sjúklingar með sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, algjört laktasaóþol eða glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Inaqovi

Decitabin og cedazuridin eru hvorki hvarfefni né hemlar cýtókróms P450 (CYP450) og því er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við CYP-hemla eða -virkja.

Hemlar cytidin deaminasa

Þar sem decitabin er hvarfefni cytidin deaminasa sem umbrýtur decitabin í óvirktt amínósvíft form skal forðast önnur lyf sem hamla cytidin deaminasa, þar sem samhliða gjöf getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir decitabini.

Áhrif Inaqovi á önnur lyf

Lyf sem eru umbrotin af cytidin deaminasa

Cedazuridin er hemill cytidin deaminasa og eykur því útsetningu fyrir decitabini eftir inntöku. Samhliða gjöf Inaqovi og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytidin deaminasa (t.d. cýtarabín, gemcítabín, azacítidín) getur aukið altæka útsetningu og mögulega aukið eiturhrif þessara lyfja. Forðast skal samhliða gjöf Inaqovi og lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli cytidin deaminasa.

Matur

Sýnt hefur verið fram á að heildarútsetning decitabins minnkar þegar decitabin er gefið með fituríkri og hitaeningaríkri máltíð (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna mögulegra eiturverkana decitabins á erfðafni (sjá kafla 5.3) verða konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Inaqovi stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlmennt verða að nota örugga getnaðarvörn og þeim skal ráðlagt að geta ekki börn meðan þeir eru á meðferð með Inaqovi og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

Notkun decitabins og cedazuridins samhliða hormónagetnaðarvörnum hefur ekki verið rannsökuð.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun decitabins og cedazuridins hjá þunguðum konum.

Samkvæmt niðurstöðum dýrarannsóknna á eiturverkunum á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3) getur Inaqovi skaðað fóstur þegar það er gefið þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Inaqovi er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Áður en meðferð hefst á að gera þungunarpróf hjá öllum konum sem geta orðið þungaðar. Ef Inaqovi er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur verður að upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort decitabin, cedazuridin eða umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjól.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn.

Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota Inaqovi (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif decitabins og cedazuridins á frjósemi hjá mönnum. Eiturverkanir á eggjastokka og eistu, þ.m.t. stökkbreytandi áhrif, hafa sést í rannsóknum á eiturverkunum með endurteknum skömmtum hjá músum. Þar sem ófrjósemi er hugsanleg afleiðing meðferðar skulu karlmenn fá ráðgjöf um varðveislu sæðis og konur sem geta orðið þungaðar skulu fá ráðgjöf um frýstingu eggja áður en meðferð hefst. Íhuga skal ofangreindar leiðbeiningar áður en meðferð er hafin eða barneignir eru fyrirhugaðar (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inaqovi hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu orðið fyrir óaskilegum áhrifum svo sem blóðleysi meðan á meðferð stendur. Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi Inaqovi var metið í einni 3. stigs rannsókn (ASTX727-02-EU) þar sem 80 sjúklingar með brátt mergfrumuhvítblæði fengu lyfið. Heildaröryggi Inaqovi er lýst hér á eftir og endurspeglar það einnig þekktar öryggisupplýsingar um decitabin gefið í bláæð.

Á meðal þeirra 80 sjúklinga sem fengu meðferð var algengasta aukaverkunin ($\geq 20\%$), að meðtöldum ≥ 3 . stigs aukaverkunum, blóðflagnafæð.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) voru daufkyrningafæð með hita og lungnabólga.

24% sjúklinganna létust meðan á meðferðinni stóð. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til dauða voru lungnabólga (8%), sýklasótt (3%) og blæðing í miðtaugakerfi þegar blóðflagnafæð er til staðar (3%).

14% sjúklinganna hættu meðferð fyrir fullt og allt á meðan hún var í gangi. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt var lungnabólga (5%).

Meðferð var rofin og skammtar minnkaðir hjá 48% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til meðferðarrofs og skammtaminnkunar var mergbæling, sem kom fram hjá 19% sjúklinga (N = 15) (daufkyrningafæð [13%, n = 10], daufkyrningafæð með hita [5%, n = 4] og blóðflagnafæð [3%, n = 2]). Aukaverkunin lungnabólga leiddi til meðferðarrofs og skammtaminnkunar hjá 5% sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggismat á aukaverkunum er að miklu leyti byggt á reynslu af Dacogen hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði. Öryggi Inaqovi hjá fullorðnum sjúklingum var metið í öryggisþýði sem samanstóð af sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði úr einni 3. stigs rannsókn (ASTX727-02-EU, N = 80).

Af þeim 80 sjúklingum sem fengu Inaqovi voru 38% útsett í 6 mánuði eða lengur og 6% lengur en 1 ár.

Tafla 2 telur upp aukaverkanir sem tengjast Inaqovi (N = 80) eða sem hafa tengst decitabini gefið í bláæð samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni og þær alvarlegustu taldar upp fyrst. Tíðniflokkun aukaverkana er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir sem komið hafa fram með Inaqovi eða decitabini gefið í bláæð hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði

MedDRA-flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti ^a	Brátt mergfrumuhvítblæði (N = 80)			
		Öll stig CTCAE-kvarðans		CTCAE-stig 3-4	
		%	Tíðni	%	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Allar aðrar sýkingar (veiru, bakteríu, sveppa) ^b	50,0	Mjög algengar	25,0	Mjög algengar
	Lungnabólga ^c	23,8	Mjög algengar	18,8	Mjög algengar
	Sýklasótt ^d	10,0	Mjög algengar	6,3	Algengar
	Þvagfærasýking ^e	17,5	Mjög algengar	2,5	Algengar
	Skútabólga (þ.á.m. sveppa ^f og bakteríu ^g)	2,5	Algengar	2,5	Algengar
Blóð og eitlar	Hvítkornafæð ^h	81,3	Mjög algengar	67,5	Mjög algengar
	Blóðflagnaafæð ^{h,i}	73,8	Mjög algengar	67,5	Mjög algengar
	Blóðleysi ^h	67,5	Mjög algengar	60,0	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð ^{h,j}	41,8	Mjög algengar	41,8	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð með hita	28,8	Mjög algengar	26,3	Mjög algengar
	Blóðkornafæð ^k	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar ^k	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar ^k
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Hvítkornafjölgunar-heilkenni ^l	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun ^{h,m}	61,1	Mjög algengar	4,2	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur ⁿ	2,5	Algengar	Tíðni ekki þekkt	Algengar ⁿ
Hjarta	Hjartavöðvakvilli ^o	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir ⁿ	6,3	Algengar	Tíðni ekki þekkt	Algengar ⁿ
	Millivefslungnasjúkdómur ^l	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt

MedDRA-flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti ^a	Brátt mergfrumuhvítblæði (N = 80)			
		Öll stig CTCAE-kvarðans		CTCAE-stig 3-4	
		%	Tíðni	%	Tíðni
Meltingarfæri	Bólga í munnslímhúð ^p	10,0	Mjög algengar	1,3	Algengar
	Ógleði ^q	21,3	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar ^q
	Niðurgangur ^r	13,8	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt	Algengar ^r
	Uppköst ^r	12,5	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt	Algengar ^r
	Ristilbólga með daufkyrningafæð ^s	1,3	Algengar	1,3	Algengar
Lifur og gall	Aukning aspartatamínótransferasa ^{h,t}	30,6	Mjög algengar	2,8	Algengar
	Aukning alanínamínótransferasa ^{h,u}	28,8	Mjög algengar	2,7	Algengar
	Aukning alkalískos fosfátasa ^{h,v}	43,7	Mjög algengar	0	Á ekki við
	Aukning gallrauða ^{h,w,q}	23,3	Mjög algengar	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar ^f
Húð og undirhúð	Bráður daufkyrningahúðkvilli (Sweets-heilkenni)	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar ^x	Á ekki við ^y	Á ekki við ^y
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti ^z	23,8	Mjög algengar	1,3	Algengar

^a Tíðniflokkar aukaverkana eru samkvæmt CIOMS III

^b Heiti sem flokkuð eru saman: kýli í endaparmi, sýking í endaparmsopi/endaparmi, blóðsýking, húðbeðsbólga, húðbeðsbólga af völdum stafýlókokka (e. cellulitis staphylococcal), kórónuveirusýking, jákvæð niðurstaða kórónuveiruprófs, enterókokkablóðsýking, garnar- og ristilbólga af völdum veirusýkingar, roðapöt, kólíbakteríublóðsmit, hársliðursbólga, graftarkýli, þroti í tannholdi, herpesveirusýking, sýking, klebsiella-blóðsmit, nefstífla, nefkoks bólga, hvítsveppasýking í munni, áblástur, hvítsveppasýking í munni og koki, hlustarbólga, tannslíðursbólga, kokbólga, fjölhálubólga, pseudomonas-blóðsmit, stafýlókokkablóðsmit, stafýlókokkasýking, streptókokkablóðsmit, sýking í öndunarvegi, húðsýking, tannigerð, tannssýking, sýking í efri hluta öndunarvegjar, hlaupabólu-ristilveirusýking

^c Heiti sem flokkuð eru saman: berkjubólga, lungnabólga

^d Heiti sem flokkuð eru saman: sýklasótt, sýklasóttarlost, útbreidd hvítsveppasýking, þvagsýklasótt

^e Heiti sem flokkuð eru saman: bakteríumiga, blöðrubólga, þvaglátstregða, þvagfærasýking af völdum kólíbakteríu, þvagfærasýkinga, þvagfærasýking af völdum enterókokka

^f Heiti sem flokkuð eru saman: skútabólga vegna könnusvepps, skútabólga vegna sveppasýkingar

^g Skútabólga af völdum bakteríusýkingar sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en skútabólga (lífvera ótilgreind) sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni algengar (3%, 1%)

^h Samkvæmt rannsóknargildum

ⁱ Blóðflagnafæð getur leitt til blæðinga sem geta verið banvænar

^j Fækkun daufkyrninga (n = 79)

^k Blóðfrumnafeð, þar á meðal banvænt tilfelli, sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni sjaldgæfar (< 1%)

^l Hvítakornafjölgunarheilkenni og millivefslungnasjúkdómur sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar eftir markaðssetningu við notkun decitabins gefið í bláæð

^m Blóðsykurshækkun (n = 72)

- ⁿ Höfuðverkur og blóðnasir, stig 3-4, sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni algengar (1% og 2%)
 - ^o Hjartavöðvakvilli sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni sjaldgæfar (< 1%)
 - ^p Heiti sem flokkuð eru saman: munnangur, tungubólga, óþægindi í munni og koki, verkur í munni og koki, bólga í munnslímhúð, sáramyndun á tungu, tannverkur
 - ^q Ógleði og aukinn gallrauði, stig 3-4, sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni sjaldgæfar (< 1%)
 - ^r Niðurgangur og uppköst, stig 3-4, sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð með tíðninni algengar (2% og 1%)
 - ^s Botnristilsbólga (þar á meðal banvænt tilfelli) sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar eftir markaðssetningu við notkun decitabins gefið í bláæð
 - ^t Aukning aspartatamínótransferasa (n = 72)
 - ^u Aukning alanínamínótransferasa (n = 73)
 - ^v Aukning alkalínfosfatasa (n = 71)
 - ^w Aukning gallrauða (n = 73)
 - ^x Bráður daufkyrningahúðkvilli sást ekki í klínísku rannsókninni með Inaqovi en sást hins vegar í klínískum rannsóknum með decitabini gefnu í bláæð (öll stig) með tíðninni sjaldgæfar (< 1%)
 - ^y Á ekki við (stig 3-4): Aukaverkun sást hvorki með Inaqovi né decitabini gefnu í bláæð í bæði klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu
 - ^f Heiti sem flokkuð eru saman eru kuldahrollur og sóthiti
- CTCAE = Aukaverkanaviðmið (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Lýsing á völdum aukaverkunar

Aukaverkanir á blóð

Algengustu aukaverkanirnar á blóð sem skráðar hafa verið í tengslum við meðferð eru hvítornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita. Þessar aukaverkanir eru einkenni mergbælingar og geta komið fram sem blóðfrumnafæð.

Tilkynnt var um alvarlegar blæðingartengdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð, svo sem blæðingu í meltingarvegi og heilablæðingu þegar alvarleg blóðflagnafæð var til staðar. Blæðing getur einnig komið fram í augum, húð og slímhúð (í munni og endaparmsopi/endaparmi).

Meðhöndla verður aukaverkanir á blóð með reglulegu eftirliti með heildartalningu blóðkorna og með því að hefja strax stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Stuðningsmeðferð felur m.a. í sér fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja og/eða vaxtarþátta (t.d. G-CSF) við daufkyrningafæð og blóðgjöf við blóðleysi eða blóðflagnafæð í samræmi við sjúkrahússleiðbeiningar. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um aðstæður þar sem seinka verður meðferð.

Aukaverkanir vegna sýkinga af völdum sýkla og snikjudýra

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum tengdum sýkingum, hugsanlega lífshættulegum, svo sem sýklasóttarlosti, sýklasótt, lungnabólgu og öðrum sýkingum (veiru, bakteríu og sveppa) hjá sjúklingum sem fá meðferð.

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá garnar- og ristilbólgu, þar á meðal ristilbólgu með daufkyrningafæð, meðan á meðferð stendur. Garnar- og ristilbólga getur valdið sýklasótt sem getur verið lífshættuleg.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Greint hefur verið frá tilvikum millivefslungnasjúkdóms (þ.m.t. lungnaíferðir, trefjunarlungnabólga og bandvefsmýndun í lungum) án einkenna um sýkingarvald hjá sjúklingum sem fá decitabin með gjöf í bláæð.

Hvítkornafjölgunarheilkenni

Greint hefur verið frá hvítkornafjölgunarheilkenni (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) hjá sjúklingum sem fá decitabin með gjöf í bláæð. Hvítkornafjölgunarheilkenni getur verið banvænt og einkenni og klínískar niðurstöður eru m.a. andnað, lungnaíferð, hiti, útbrot, lungnabjúgur, útlægur bjúgur, hröð þyngdaraukning, fleiðruvökvi, gollurshússvökvi, lágþrýstingur og nýrnastarfstruflun. Hvítkornafjölgunarheilkenni getur komið fram með eða án samhliða hvítkornafjölgunar. Háræðalekaheilkenni og storkukvilli geta einnig komið fram (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af 80 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem fengu Inaqovi voru 39% yngri en 75 ára og 61% 75 ára og eldri. Ekki sást neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá sjúklingum 75 ára og eldri samanborið við yngri sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Teikn og einkenni

Ofskömmtnun getur valdið aukinni mergbælingu og sýkingum tengdum daufkyrningafæð, svo sem lungnabólgu og sýklasótt.

Meðferð

Ekkert móteitur er þekkt við ofskömmtnun lyfsins. Ef um ofskömmtnun er að ræða skal hafa náði eftirlit með teiknum eða einkennum aukaverkana og veita viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, pýrimíðínhlíðstæður, hemill cytidín deaminasa, ATC-flokkur: L01BC58.

Verkunarháttur

Decitabin er hemill umbrota núkleósíðs sem talið er að hafi æxliseyðandi verkun eftir fosfórun og beina upptöku í DNA og hömlun DNA-metýltransferasa, sem leiðir til vanmetýleringar (e. hypomethylation) DNA og frumuaðgreiningar og/eða stýrðum frumudauða. Vanmetýlering af völdum decitabins í æxlisfrumum kann að endurheimta eðlilega virkni gena sem eru nauðsynleg fyrir stjórnun frumuaðgreiningar og frumnafjölgunar. Í frumum sem skipta sér hratt kunna frumuskemmandi áhrif decitabins einnig að tengjast myndun samgildra átengja (covalent adducts) milli DNA-metýltransferasa og decitabins sem er tekið upp í DNA.

Cytidín deaminasi er ensím sem ber ábyrgð á niðurbroti cytidín núkleósíða, þ. á m. cytidínhlíðstæðunni decitabini. Mikið magn cytidín deaminasa í meltingarvegi og lifur brýtur þessi núkleósíð hratt niður og hamlar eða takmarkar aðgengi þeirra eftir inntöku. Cedazuridín hamlar cytidín deaminasa. Inntaka cedazuridíns með decitabini eykur altæka útsetningu decitabins með því að hindra

umbrot decitabins við fyrstu umferð (e. first pass metabolism) í þörmum og lifur fyrir tilstilli cytidin deaminasa.

Verkun og öryggi

Inaqovi var metið í 3. stigs (ASTX727-02-EU, NCT03306264) opinni, slembiraðaðri, 2-meðferðarlota, 2-raða víxlrannsókn með fullorðnum sjúklingum með nýgreint eða síðkomið (e. secondary) brátt mergfrumuhvítblæði samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), þar sem stöðluð upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum (e. induction chemotherapy) átti ekki við. Alls var 89 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá Inaqovi (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) með inntöku í meðferðarlotu 1 og decitabin (20 mg/m²) með gjöf í bláæð í meðferðarlotu 2 (n = 44) eða í öfugri röð (n = 45). Bæði Inaqovi og decitabin í bláæð voru gefin einu sinni á dag á dögum 1 til 5 í 28 daga meðferðarlotu. Frá og með 3. meðferðarlotu fengu allir sjúklingar Inaqovi með inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 5 í hverri 28 daga meðferðarlotu fram að versnun sjúkdóms, dauða eða óviðunandi eiturvergunum. Tveir sjúklinganna sem var slembiraðað fengu enga rannsóknarmeðferð og fimmtán fengu aðeins meðferð í 1. meðferðarlotu: 8 með Inaqovi og 7 með decitabin gefið í bláæð.

Miðgildi meðferðarlengdar var 5 mánuðir (0 til 18 mánuðir).

Lýðfræði og sjúkdómseinkenni í upphafi eru sýnd í töflu 3.

Tafla 3: Lýðfræði og sjúkdómseinkenni í upphafi (3. stig)

Einkenni	3. stig Inaqovi (N = 89)
Aldur (ár)	
Miðgildi (lág., há.)	78 (61, 92)
Kyn (%)	
Karl	54 (60,7)
Kona	35 (39,3)
ECOG-frammistöðueinkunn (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Sjúkdómsflokkur (%)	
Nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði	57 (64,0)
Síðkomið (e. secondary) brátt mergfrumuhvítblæði	32 (36,0)
Mergrangvöxtur	18 (20,2)
Annar undanfarandi blóðsjúkdómur	7 (7,9)
Meðferðartengt brátt mergfrumuhvítblæði	7 (7,9)
Fyrri meðferð með vanmetýlerandi lyfi (%)	
Fyrri meðferð með azacitidíni	2 (2,2)
Blóðgjafarhæði^a (%)	
Hæði fyrir gjöf rauðra blóðkorna	37 (41,6)
Hæði fyrir blóðflagnagjöf	14 (15,7)

^a Skilgreint sem skráning ≥ 2 blóðgjafareininga innan 56 daga frá fyrsta degi rannsóknarmeðferðar.
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

Aðalendapunktur 3. stigs rannsóknarinnar var AUC uppsafnaðs decitabins yfir 5 daga í samanburði á milli Inaqovi og decitabins gefið í bláæð. Inaqovi náði AUC_{0-24klst.} útsetningu sem jafngildir gjöf decitabins í bláæð við 20 mg/m² (sjá kafla 5.2).

Aðrir aukaendapunktur fyrir verkun voru meðal annars full svörun og hraði skipta úr blóðgjafahæði í að vera óháð blóðgjöf. Lýsandi samantekt á verkun er sýnd í töflu 4.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði í rannsókn ASTX727-02-EU á bráðu mergfrumuhvítblæði (AML) (3. stig)

Verkunarendapunktur	Inagovi (N = 89)
Full svörun (%) [95% CI]	21 [13,4, 31,3]
Miðgildi tímalengdar fullrar svörunar* - mánuðir [95% CI]	5,8 [3,3, ekki hægt að meta]
Miðgildi tíma að fullri svörun - mánuðir [bil]	3,0 [1,8, 7,4]
Heildarsvörun† (%) [95% CI]	32 [22,0, 42,2]

* Frá upphafi fullrar svörunar til versunar eða dauða

† Eða fól í sér sjúklinga með bestu svörun af fullri svörun (CR), fullri svörun með ófullnægjandi endurheimt (CRi) og hlutasvörun (PR)

CI=öryggisbil (confidence interval).

Sjúklingur taldist vera óháður blóðgjöf ef hann fékk hvorki blóðgjöf með rauðum blóðkornum eða blóðflögum í ≥ 56 daga samfleytt eftir meðferð. Af alls 41 sjúklingi (af 87 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir) sem var háður annaðhvort blóðgjöf með rauðum blóðkornum eða blóðflagnagjöf í upphafi urðu 14 (34%) óháðir gjöf rauðra blóðkorna eða blóðflagnagjöf á hverju 56 daga tímabili eftir upphafspunkt. Af 46 sjúklingum sem voru óháðir bæði gjöf rauðra blóðkorna og blóðflagnagjöf í upphafi voru 12 (26%) áfram óháðir blóðgjöf á hverju 56 daga tímabili eftir upphafspunkt.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Inagovi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðu mergfrumuhvítblæði. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur decitabins og cedazuridins voru rannsakaðar eftir gjöf ráðlagðra skammta Inagovi hjá sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni, langvinnt mergfrumu- eða einkjörnungahvítblæði (CMML) og brátt mergfrumuhvítblæði.

AUC-útsetning decitabins sem jafngildir þeirri sem náðist með decitabini gefnu í bláæð við 20 mg/m² náðist með ráðlögðum skammti af Inagovi í 5 daga samfleytt. Hlutfall margfeldismeðaltala AUC_{0-24klst} 5 daga uppsafnaðs decitabins á milli Inagovi og decitabin gefið í bláæð var 99% fyrir sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni/langvinnt mergfrumu- eða einkjörnungahvítblæði og 100% fyrir sjúklinga með brátt mergfrumuhvítblæði (90% öryggisbil [CI] 93%, 106% og 91%, 109% fyrir mergrangvaxtarheilkenni/langvinnt mergfrumu-einkjörnungahvítblæði og brátt mergfrumuhvítblæði, í þeirri röð).

Við jafnvægi (sem náðist með öðrum skammti) var plasmabéttni yfirleitt 1,8-föld og 1,1-föld plasmabéttni á degi 1 fyrir decitabin og cedazuridin, í þeirri röð.

Í þýðinu með mergrangvaxtarheilkenni (mesti fjöldi tiltækra einstaklinga; gögn um brátt mergfrumuhvítblæði voru svipuð) var meðaltal AUC_{0-24klst} útsetningar (% fráviksstuðuls) decitabins við jafnvægi 189 (55%) ng×klst./ml og C_{max} 145 (55%) ng/ml, í þeirri röð. Meðaltal AUC_{0-24klst} útsetningar cedazuridins við jafnvægi (dagur 2) var 3.290 (45%) ng×klst./ml og C_{max} var 349 (49%) ng/ml.

Frásög

Eftir inntöku Inaqovi var miðgildi tíma að hámarksplasmaþéttni ($t_{\max}$) við jafnvægi 3 klukkustundir (bil: 0,5 til 7,9) fyrir cedazuridin og 1 klukkustund (bil: 0,3 til 3) fyrir decitabin. Gefið samhliða cedazuridin jók decitabin afstætt aðgengi eftir inntöku og náði altækri AUC-útsetningu sem sést með decitabini gefnu í bláæð. Aðgengi cedazuridins var 20,7% (bil: 12,7% til 25,6%).

Í víxlrannsókn á áhrifum matar hjá 16 sjúklingum lækkaði gjöf lyfsins ásamt fituríkri og hitaeningaríkri máltíð, heildarútsetningu (AUC) decitabins um u.þ.b. 40% og $C_{\max}$ um 54%. Tími að hámarksþéttni ($t_{\max}$) cedazuridins var örlítið lengri en máltíðin hafði ekki marktæk áhrif á altæka útsetningu.

Dreifing

Decitabin

Decitabin er um það bil 5% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls við jafnvægi er 417 l (54%).

Cedazuridin

Cedazuridin er um það bil 35% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls cedazuridins er 296 l (51%).

Umbrot

Decitabin

Decitabin umbrotnar fyrst og fremst með amínósveifingu fyrir tilstilli cytidin deaminasa og einnig með eðlisefnafræðilegu niðurbroti við lífeðlisfræðilegar aðstæður.

Cedazuridin

Aðalumbrotsleið cedazuridins er umbreyting í epímer þess með eðlisefnafræðilegri umbreytingu við forfrásög í meltingarvegi.

Brotthvarf

Decitabin

Eftir stakan skammt af Inaqovi með inntöku var meðaltal (CV%) lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) decitabins 1,2 (23%) klukkustundir. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 197 l/klst. við jafnvægi. Aðalbrothvarfsleið decitabins er með umbroti/niðurbroti. Umbrotsefni og niðurbrotsefni skiljast að mestu út um nýru.

Cedazuridin

Eftir stakan skammt af Inaqovi með inntöku var miðgildi (CV%) lokahelmingunartíma ($t_{1/2}$) cedazuridins 6,3 (18%) klukkustundir. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) var 25,6 (159%) l/klst. við jafnvægi.

Tvær helstu brotthvarfsleiðir cedazuridins eru brotthvarf um nýru sem upprunalyfið og umbreyting í epímer þess (sem skilst svo út um nýru). Eftir inntöku staks skammts af 100 mg geislamerktu cedazuridini voru 46% (17,1% óbreytt) af gefnum skammti endurheimt í þvagi og 51% í saur.

Línulegt/ólínulegt samband

Hækkun á hámarksþéttni (C_{max}) og AUC á skammtatímabilinu sem var u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta sást fyrir decitabin á skammtabili frá 20 mg til 40 mg gefið ásamt 100 mg af cedazuridini.

Útsetning fyrir cedazuridin yfir skammtabilið sem var metið, frá 40 mg til 100 mg einu sinni á dag, var í réttu hlutfalli við skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, líkamsþyngd og líkamsyfirborð höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur decitabins eða cedazuridins eftir skömmtun með Inaqovi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf decitabins og cedazuridins hafa ekki verið formlega rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi ($N = 65$) sem og vægt ($N = 129$) og miðlungs ($N = 103$) skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í klínísku rannsóknunum. Skert nýrnastarfsemi eykur útsetningu cedazuridins (þar sem brotthvarf upprunalyfsins um nýru er stór brotthvarfsleið) og eykur einnig hugsanlega útsetningu decitabins (vegna hömlunar á umbrotum decitabins vegna aukinnar útsetningar cedazuridins). Decitabin umbrotnar að mestu og skilst ekki út um nýru sem óbreytt lyf. Aðeins þrír sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi og enginn sjúklingur með nýrnasjúkdóm á lokastigi tóku þátt í rannsóknunum. Sjá einnig kafla 4.2 og 4.4.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf decitabins og cedazuridins hafa ekki verið formlega rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Mjög fáir sjúklingar með skerta lifrastarfsemi tóku þátt í klínísku rannsóknunum. Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrastarfsemi hafi mikil áhrif á útsetningu decitabins eða cedazuridins þar sem cedazuridin umbrotnar ekki í lifur og decitabin umbrotnar fyrir tilstilli cystidín deaminasa, sem er til staðar í ýmsum vefjum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytingar og skerðing á frjósemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum decitabins, cedazuridins eða samsetningum þeirra.

Decitabin hafði stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Decitabin jók tíðni stökkbreytinga í L5178Y eítílæxlisfrumum músa og stökkbreytingar sáust í *Escherichia coli* lac-I færslugeni í DNA úr þörmum músa sem meðhöndlaðar voru með decitabini. Decitabin olli endurröðun litninga í lírfum ávaxtaflugna.

Cedazuridin hafði stökkbreytandi áhrif í mælingu á stökkbreytingum í bakteríum (Ames-prófi) og skemmdi erfðaeftni í *in vitro* rannsókn á litningagöllum í eítílfrumum manna. Cedazuridin gaf neikvæða niðurstöðu fyrir mat á eiturverkunum á erfðaeftni í þremur *in vivo* rannsóknum, þar á meðal á smákjarna músa, í Comet-prófi og Pig-A-prófi.

Rannsóknir á frjósemi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá dýrum sýndu neikvæð áhrif á æxlun og frjósemi.

Hjá karlkyns músum sem fengu 0,15, 0,3 eða 0,45 mg/m² af decitabini (u.þ.b. 0,3% til 1% af ráðlögðum klínískum skammti) með inndælingu í kviðarhol 3 í viku í 7 vikur, minnkaði þyngd eistna, óeðlileg vefjafræði greindist og marktæk lækkun varð á fjölda sæðisfrumna við skammta $\geq 0,3$ mg/m². Hjá kvendýrum sem mokuðust við karldýr og fengu $\geq 0,3$ mg/m² af decitabini minnkaði þungunartíðni og fanglát fyrir hreiðrun jókst marktækt.

Decitabin var gefið karlkyns rottum með inntöku við 0,75, 2,5 eða 7,5 mg/kg/dag í lotum sem samanstóðu af gjöf í 5 daga og enga gjöf í 23 daga í samtals 90 daga. Lítil þyngd eista og eistalyppa, óeðlileg vefjafræði og fækkun sæðisfrumna sáust við skammta $\geq 0,75$ mg/kg (u.þ.b. ≥ 3 -föld útsetning hjá sjúklingum við ráðlagðan klínískan skammt miðað við AUC).

Cedazuridin var gefið karlkyns og kvenkyns rottum með inntöku við 100, 300 eða 1.000 mg/kg/dag í lotum sem samanstóðu af gjöf í 7 daga og enga gjöf í 21 dag í samtals 91 dag. Aukaverkanir, þar á meðal óeðlileg vefjafræði í eistum, eistalyppum og eggjastokkum, sem og fækkun sæðisfrumna, sáust við 1.000 mg/kg skammt (u.þ.b. 108-falda útsetningu hjá sjúklingum við ráðlagðan klínískan skammt). Þessar niðurstöður sýndu merki um að áhrifin gangi til baka eftir 3 vikur án skammts.

Vansköpunaráhrif

Í birtum rannsóknaniðurstöðum kemur fram að decitabin gæti haft krabbameinsvaldandi áhrif. Fyrirliggjandi upplýsingar úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknum sýna á fullnægjandi hátt að decitabin getur valdið eiturverkunum á erfðaeefni. Upplýsingar úr birtum greinum sýna einnig að decitabin hefur óæskilegar aukaverkanir á alla þætti æxlunarhringsins, þ.m.t. frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs og þroska eftir fæðingu. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í mörgum lotum hjá rottum og kaninum sýndu að helsta eiturverkunin var mergbæling, þ.m.t. áhrif á beinmerg sem voru afturkræf eftir að meðferð var hætt. Eiturverkanir á meltingarfæri komu einnig fram og rýrnun eistna hjá karldýrum sem ekki gekk til baka á áætluðu batatímabili.

Þegar nýgotnum/ungum rottum var gefið decitabin voru almennar eiturverkanir þær sömu og hjá eldri rottum. Taugafræðilegur hegðunarþroski og æxlunargeta voru óbreytt þegar nýgotnir ungar/ungar rottur fengu meðferð með skömmtum sem ollu mergbælingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Hyprómellósi (E464)
Natríumkroskarmellósi (E466)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat (E572)

Filmuhúðun

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlen glýkól (E1521)
Talkúm (E553b)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

5 filmuhúðaðar töflur í þynnum úr PVC/áli með lagskiptu rakadrægu efni (3 laga kaldmótanlegu álplasti).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Örugg meðhöndlun Inaqovi filmuhúðaðra taflna

Meðhöndlun Inaqovi filmuhúðaðra taflna skal fylgja verklagsreglum um meðhöndlun frumuskemmandi lyfja í samræmi við gildandi staðbundnar ráðleggingar og/eða reglur.

Að því gefnu að ytri húðun töflunnar sé ósködduð þá er engin hættu við meðhöndlun Inaqovi filmuhúðaðra taflna.

Ekki má mylja eða skipta Inaqovi filmuhúðuðum töflum.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um förgun frumuskemmandi lyfja.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1756/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA
ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Inaqovi 35 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
decitabin/cedazuridin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
5 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflurnar í heilu lagi. Töflurnar má ekki tryggja, mylja eða brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1756/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Inaqovi 35 mg/100 mg töflur
decitabine/cedazuridine

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Inaqovi 35 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur decitabin/cedazuridin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Inaqovi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Inaqovi
3. Hvernig nota á Inaqovi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Inaqovi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Inaqovi og við hverju það er notað

Inaqovi inniheldur

Inaqovi er krabbameinslyf. Það inniheldur virku efnið decitabin og cedazuridin.

Við hverju Inaqovi er notað

Inaqovi er notað eitt og sér til að meðhöndla brátt mergfrumuhvítblæði hjá fullorðnum þegar krabbameinslyfjameðferð er ekki talin henta. Þú færð Inaqovi þegar þú greinist fyrst með brátt mergfrumuhvítblæði.

Brátt mergfrumuhvítblæði er tegund krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast mergfrumur. Þegar brátt mergfrumuhvítblæði er til staðar fjölga mergfrumur sér og vaxa mjög hratt í beinmerg og blóði.

Hvernig Inaqovi virkar

Inaqovi inniheldur tvö virk efni sem virka á mismunandi hátt. Decitabin verkar með því að stöðva vöxt krabbameinsfrumna. Það drepur einnig krabbameinsfrumur. Cedazuridin hefur ekki bein áhrif á krabbameinsfrumur en hamlar niðurbroti decitabins. Það eykur magn decitabins í líkamanum og stuðlar með því að aukinni verkun decitabins.

2. Áður en byrjað er að nota Inaqovi

Ekki má nota Inaqovi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir decitabini eða cedazuridini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá kafla 2, Brjóstagjöf).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Inaqovi er notað ef þú:

- ert með lungnakvilla
- ert með lifrarkvilla
- ert með nýrnakvilla
- ert með hjartakvilla

Mergbæling og hvítkornafjölgunarheilkenni

Inaqovi getur valdið alvarlegri mergbælingu (ástand þegar beinmergur getur ekki myndað nægilega mikið af blóðkornum) eða alvarlegum ónæmisviðbrögðum sem nefnast hvítkornafjölgunarheilkenni. Báðar þessar aukaverkanir geta verið banvænar.

Leita skal tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver teikn eða einkenni (sjá einkenni í kafla 4).

Hjarta- eða æðasjúkdómur

Ræddu við lækinn ef þú hefur sögu um hjartavandamál til að hafa megi eftirlit með teiknum og einkennum hjartabilunar.

Blóðrannsóknir

Þú munt fara í blóðrannsóknir meðan á meðferðinni stendur. Þær verða gerðar áður en meðferð með Inaqovi er hafin, í upphafi hverrar meðferðarlotu eða ef þú tekur eftir einhverjum teiknum eða einkennum mergbælingar. Rannsóknirnar eru gerðar til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi blóðkorna sé nægilegur, og
- lifur og nýru starfi með eðlilegum hætti.

Læknirinn gæti einnig breytt eða frestað skammti Inaqovi. Læknirinn gæti einnig gefið þér lyf til að koma í veg fyrir sýkingar.

Börn og unglingar

Börn og unglingar undir 18 ára aldri mega ekki fá Inaqovi. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Inaqovi

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð áður en meðferð með Inaqovi er hafin. Inaqovi getur haft áhrif á verkun sumra lyfja, sérstaklega ef þú tekur einnig eftirfarandi lyf til að meðhöndla:

- krabbamein, svo sem cýtarabín, gemcítabín eða azacitidín

Meðganga, getnaðarvarnir, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki skal nota Inaqovi á meðgöngu því það getur verið skaðlegt ófæddu barni. Ef þú getur orðið barnshafandi er þér ráðlagt að taka þungunarpróf áður en meðferð með Inaqovi er hafin.

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn bæði meðan á meðferð með Inaqovi stendur og í 6 mánuði eftir töku síðasta skammtsins af Inaqovi.

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn bæði meðan á meðferð með Inaqovi stendur og í 3 mánuði eftir töku síðasta skammtsins.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvarnir eru öruggastar.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Inaqovi stendur. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Inaqovi skilst út í brjóstamjólk eða hvort slíkt gæti skaðað barnið.

Frjósemi karla og kvenna

Inaqovi getur haft áhrif á frjósemi. Ekki er vitað hvort áhrif á frjósemi séu varanleg. Ræddu við lækinn áður en þú tekur þetta lyf ef þú hefur einhverjar áhyggjur eða ef þú vilt láta geyma sæði eða frysta egg áður en meðferð er hafin.

Akstur og notkun véla

Inaqovi getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli eftir að hafa tekið Inaqovi skaltu ekki aka eða nota vélar eða tæki fyrr en þér líður betur.

Inaqovi inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Inaqovi

Læknir sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja mun ávísa þér lyfinu. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 1 tafla einu sinni á dag fyrstu 5 daga hvernar meðferðarlötu. Síðan eiga að líða 23 dagar án lyfjagjafar. Hver meðferðarlota er 28 dagar.

- Gleypa verður töflurnar í heilu lagi með vatni á um það bil sama tíma á hverjum degi.
- Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta til að forðast snertingu við húð eða að lyfjaduft berist í andrúmsloft.
- Þar sem taka Inaqovi með mat getur minnkað verkun lyfsins þarf að taka Inaqovi án matar. Takið Inaqovi 2 klukkustundum fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

Inaqovi er yfirleitt tekið í a.m.k. 4 meðferðarlötu. Læknirinn mun gera reglulegar blóðrannsóknir til að athuga hversu vel þú svarar meðferðinni. Læknirinn gæti frestað skammti og breytt heildarfjölda meðferðarlötu eftir því hvernig svörun þín við meðferðinni er.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt skaltu ekki taka viðbótarskammt þann dag. Taktu næsta skammt á vanalegum tíma næsta dag.

Læknirinn gæti ávísað þér öðru lyfi sem þú tekur á undan hverjum skammti af Inaqovi til að forðast ógleði eða uppköst við meðferð.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ofskömmtun getur leitt til mergbælingar, blóðsýkingar eða lungnabólgu (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Ef tekinn er stærri skammtur af Inaqovi en mælt er fyrir um **skal tafarlaust leita til læknis**.

Ef gleymist að taka Inaqovi

Ef þú gleymir skammti innan 12 klst. frá því að þú þarft vanalega að taka hann skaltu taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda áfram vanalegri daglegri skammtaáætlun.

Ef þú gleymir skammti í 12 klukkustundir eða lengur: ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíddu og taktu næsta skammt á sama tíma og vanalega næsta dag. Lengdu skammtatímabilið um einn dag fyrir hvern skammt sem gleymdist. Tryggðu að þú ljúkir 5 dagskömmum í hverri meðferðarlötu.

Ef hætt er að taka Inaqovi

Ef hætt er að taka þetta lyf getur verið að ekki haldist lengur stjórn á krabbameininu og að einkenni þess komi fram aftur. Því skal aðeins hætta töku lyfsins ef læknirinn mælir fyrir um það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **hiti:** þetta getur verið teikn um sýkingu vegna lítills fjölda hvítra blóðkorna (**mjög algengar** – geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **brjóstverkur eða mæði (með eða án hita eða hósta):** þetta geta verið teikn um lungnabólgu (**mjög algengar** – geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eða bólgu í lungum (millivefslungnasjúkdómur) (tíðni ekki þekkt).
- **blæðing, þar á meðal blóð í hægðum eða blóðnasir eða meiri hneigð til að fá mar:** þetta geta verið teikn um lítinn fjölda blóðkorna (blóðflagna og rauðra blóðkorna) (**algengar** – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **erfiðleikar við hreyfingar, tal, skilning eða sjón; skyndilegur mikill höfuðverkur, flog, dofi eða máttleysi í einhverjum hluta líkamans:** þetta geta verið teikn um blæðingu innan í höfðinu (**algengar** – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **sundl eða yfirliðstilfinning, ringlun eða vistarfirring, máttleysi, mæði, minnkuð þvaglát, niðurgangur, ógleði/uppköst, hiti, skjálfti eða að vera mjög kalt, þvöl húð eða svitnun, eða hósti:** þetta geta verið teikn og einkenni sýkingar í blóði (blóðsýkingar) (**mjög algengar** – geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **hiti, hósti, erfiðleikar við öndun, útbrot, minnkað þvag, lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur), bólga í hand-eða fótleggjum og skyndileg þyngdaraukning:** þetta geta verið teikn um alvarleg ónæmisviðbrögð (hvítkornafjölgunarheilkenni) (tíðni ekki þekkt).

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking
- sýking af völdum baktería, veira eða sveppa
- há blóðsykursgildi
- sár í munni eða á tungu vegna sársaukafullrar bólgu í slímhúð í munni
- niðurgangur
- ógleði og uppköst
- breyttar niðurstöður prófa á lifrarstarfsemi (hækkun á ALAT, ASAT, alkalínfosfatasa, gallrauða)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- skútabólga
- höfuðverkur
- bólga í þörmum (ristilbólga með daufkýrningafæð)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna
- skyndilegur hiti með rauðum eða bláleitum upphleypum aumum flekkum á húð, oftast á handleggjum, fótleggjum, bók, andliti eða hálsi (bráður daufkýrningahúðkvilli eða Sweets-heilkenni).
- hjartavöðvasjúkdómur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Inaqovi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Inaqovi inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru decitabin og cedazuridin. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 35 mg af decitabini og 100 mg af cedazuridini.
- Önnur innihaldsefni eru:
Inaqovi inniheldur laktósa og natríum, sjá kafla 2.
Töflukjarni
laktósaeinhýdrat, hýprómellósi (E464), natríumkroskarmellósi (E466), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E572).
Filmuhúðun
pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), pólýetýlenglýkól (E1521), talkúm (E553b), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Inaqovi og pakkningastærðir

Inaqovi eru rauðar, sporöskjulaga, tvíkúptar töflur, 14 mm í þvermál, sléttar á annarri hliðinni og með „H35“ ígreypu á hinni hliðinni.

Þær eru afhentar í þynnupakkningum sem innihalda 5 töflur hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65.561
04013 Latina Scalo (LT)
Ítalía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Italia

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.