

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inaqovi 35 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 35 mg decitabino (*decitabinum*) ir 100 mg cedazuridino (*cedazuridinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 306 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Raudona, ovali, abipusiai išgaubta 14 mm skersmens tabletė, kurios viena pusė lygi, o kitoje pusėje įspausta „H35“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inaqovi monoterapija skirta naujai diagnozuotai ūminei mieloidinei leukemijai (ŪML) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Inaqovi dozė yra 1 tabletė vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 5-osios kiekvieno 28 parų ciklo dienos.

Ciklai kartojami kas 28 paras. Gydymą reikia tęsti ne mažiau kaip 4 ciklus, kol ima progresuoti liga arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Visiškas arba dalinis atsakas gali pasireikšti per ilgiau kaip 4 ciklus.

- Papildomas gydymas į veną leidžiamu decitabino vaistiniu preparatu ciklo metu nerekomenduojamas.

- Reikia apsvarstyti galimybę prieš kiekvieną dozę skirti standartinę antiemetinę terapiją pykinimui ir vėmimui sumažinti (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientams, kurie patiria hematologinį ir nehematologinį toksinį poveikį, reikia apsvarstyti galimybę vėlinti arba mažinti ciklo metu vartojamą dozę (žr. „Dozės koregavimas“).

Praleista arba išvėmta dozė

- Jeigu pacientas praleido dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 12 valandų, praleistą dozę reikia suvartoti kiek galima greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu kasdieniu vartojimo grafiku.
- Jeigu po paciento praleistos dozės praėjo 12 arba daugiau valandų, pacientas turi palaukti ir suvartoti praleistą dozę kitą dieną įprastu laiku, o vartojimo laikotarpį pratęsti viena diena už kiekvieną praleistą dozę, kad kiekvieno ciklo metu būtų suvartotos visos 5 kasdienės dozės.
- Jeigu pacientas, suvartojęs dozę, vemia, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku ir tęsti įprastą kasdienį dozės vartojimą nepratęsiant vartojimo laikotarpio.

Dozės koregavimas

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Tolesnį ciklą reikia atidėti, jeigu absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip $1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$ nesant aktyvios ligos. Reikia stebėti bendro kraujo tyrimo (BKT) rodiklius, kol ANS bus $1,0 \times 10^9/l$ arba didesnis, o trombocitų skaičius – $50 \times 10^9/l$ arba didesnis.

Jeigu nėra aktyvios ligos:

- Jeigu hematologiniai rodikliai per 2 savaites po paskutinio gydymo ciklo atsistato (ANS – ne mažesnis kaip $1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius – ne mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$), reikia tęsti gydymą ta pačia doze.
- Jeigu hematologiniai rodikliai per 2 savaites po paskutinio gydymo ciklo neatsistato (ANS – ne mažesnis kaip $1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius – ne mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$):
 - gydymą reikia atidėti iki 2 papildomų savaitių IR
 - pacientas turi tęsti gydymą, nuo 1-osios iki 4-osios dienos vartodamas mažesnę dozę. Reikia apsvarstyti tolesnį dozių mažinimą 1 lentelėje nurodyta tvarka, jeigu sumažinus dozę išlieka mielosupresija;
 - kitų ciklų metu vartoti tokią pačią dozę arba ją padidinti, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.

Aktyvia liga sergantiems pacientams reikia skirti ne mažiau kaip 4 gydymo ciklus.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas esant mielosupresijai

Dozės mažinimas	Dozė
Pirmasis	1 tabletė vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 4-osios dienos
Antrasis	1 tabletė vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 3-iosios dienos
Trečiasis	1 tabletė vieną kartą per parą 1-ąją, 3-iąją ir 5-ąją dienomis

Sunkią nuolatinę (persistuojančią) neutropeniją ir febrilinę neutropeniją reikia valdyti taikant palaikomąjį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Pasireiškus toliau nurodytoms nehematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, tolesnius gydymo kursus reikia atidėti ir, joms praėjus, gydymą tęsti ta pačia arba mažesne doze:

- kreatinino koncentracija serume 2 mg/dl arba didesnė;
- bilirubino koncentracija serume 2 arba daugiau kartų didesnė nei viršutinė normos riba (VNR);
- alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas 2 arba daugiau kartų didesnis nei VNR;
- aktyvi arba nekontroliuojama infekcija.

Esant kitoms 3 arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, dozę reikia koreguoti, atsižvelgiant į kompetentingų institucijų gaires.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Dozės koregavimo poreikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nebuvo tirtas. Jeigu blogėja kepenų funkcija, pacientą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai (kreatinino klirensas $[KrKl] \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Dėl padidėjusios nepageidaujamų reakcijų galimybės reikia stebėti pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ($KrKl$ nuo 30 iki $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Inaqovi netirtas su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai ($KrKl$ nuo 15 iki $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba su sergančiais galutinės stadijos inkstų liga ($KrKl < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Inaqovi saugumas ir veiksmingumas vaikams (jaunesniems kaip 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Inaqovi skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti sveikas (nesuskaldytas) užsigeriant vandeniu, kasdien maždaug tuo pačiu paros metu. Negalima valgyti 2 valandas prieš vaistinio preparato vartojimą ir 2 valandas po to, kad nesumažėtų veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

Tablečių negalima kramtyti, trinti ar laužyti, kad veiklioji medžiaga nesusiliestų su oda ar nepatektų į orą.

Inaqovi yra citotoksinis vaistinis preparatas. Tinkamo tvarkymo ir šalinimo procedūras žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Gydant gali pasireikšti mirtinas ir pavojingas kaulų čiulpų slopinimas (mielosupresija) (žr. 4.8 skyrių).

Atsakui ir toksiniam poveikiui stebėti, prieš pradedant gydymą, prieš kiekvieną ciklą ir esant klinikiniam poreikiui reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą. Gydymui ir profilaktikai reikia atitinkamai skirti augimo faktorių ir taikyti priešinfekcines terapijas. Tolesnį ciklą reikia atidėti ir tęsti gydymą ta pačia arba sumažinta doze, atsižvelgiant į rekomendacijas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia infekcijos požymių ir simptomų ir nedelsiant taikyti gydymą.

Neutropenija

Palaikomasis gydymas apima profilaktinį antibiotikų ir (arba) augimo faktorių (pvz., granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus, G KSF) skyrimą neutropenijos atveju, atsižvelgiant į kompetentingų institucijų gaires. Informaciją apie situacijas, kai reikia atidėti vartojimą, žr. 4.2 skyriuje.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gauta pranešimų apie į veną leidžiamą decitabiną vartojantiems pacientams pasireiškusius intersticinės plaučių ligos (IPL) atvejus (įskaitant plaučių infiltratus, besiorganizuojančią pneumoniją ir plaučių fibrozę) nesant infekcinės kilmės požymių. Pacientus, kuriems ūmiai atsiranda kvėpavimo sistemos simptomų arba jie nepaaiškinamai pablogėja, reikia kruopščiai ištirti, siekiant atmesti IPL galimybę. Patvirtinus IPL reikia pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, ir pacientams, kuriems išsivysto kepenų funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų, vaistinių preparatų reikia skirti vartoti atsargiai. Prieš pradedant terapiją, prieš kiekvieną gydymo ciklą ir esant klinikiniam poreikiui reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Vartojant pacientams, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi, neištirtas. Pacientams, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi ($KrKl < 30$ ml/min), vaistinių preparatų reikia skirti vartoti atsargiai. Prieš pradedant terapiją, prieš kiekvieną gydymo ciklą ir esant klinikiniam poreikiui reikia atlikti inkstų funkcijos tyrimus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies liga

Pacientai, turėję sunkaus stazinio širdies nepakankamumo arba kliniškai nestabilios širdies ligos anamnezę klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti. Gauta pranešimų apie į veną leidžiamą decitabiną poregistraciniu laikotarpiu vartojantiems pacientams pasireiškusius kardiomiopatijos su širdies dekomensacija atvejus, kurie kartais praeidavo nutraukus gydymą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, ypač turinčius širdies ligos anamnezę, reikia stebėti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ir simptomų.

Diferenciacijos sindromas

Gauta pranešimų apie į veną leidžiamą decitabiną poregistraciniu laikotarpiu vartojantiems pacientams pasireiškusio diferenciacijos sindromo (dar vadinamo retino rūgšties sindromu) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Diferenciacijos sindromas gali būti mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus pirmiesiems simptomams ir požymiams, galintiems reikšti diferenciacijos sindromą, reikia apsvarstyti gydymą didelėmis į veną leidžiamų kortikosteroidų dozėmis ir stebėti hemodinamikos rodiklius. Gydymą reikia laikinai sustabdyti, kol išnyks simptomai, o tęsiant gydymą reikia elgtis atsargiai.

Antiemetikų skyrimas

Gydymo metu gali pasireikšti pykinimas ir vėmimas. Reikia apsvarstyti standartinės antiemetinės terapijos prieš kiekvieną dozę taikymą pykinimui ir vėmimui sumažinti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – visiškas laktazės nebuvimas arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis Inaqovi

Decitabinas ir cedazuridinas nėra citochromo P450 (CYP450) substratai arba inhibitoriai, todėl sąveikos su CYP inhibitoriais arba induktoriais nesitikima.

Citidino deaminazės inhibitoriai

Kadangi decitabinas yra citidino deaminazės (CDA) fermento, kuris metabolizuoja decitabiną į neveiklią deaminintą formą, substratas, reikia vengti įvesti kitų vaistinių preparatų, slopinančių CDA, nes vartojant kartu gali padidėti decitabino ekspozicija.

Inaqovi poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Citidino deaminazės metabolizuojami vaistiniai preparatai

Cedazuridinas yra CDA inhibitorius, todėl padidėja per burną vartojamo decitabino ekspozicija. Inaqovi vartojant kartu su CDA metabolizuojamais vaistiniais preparatais (pvz., citarabinu, gemcitabinu, azacitidinu) gali padidėti sisteminė ekspozicija ir sustiprėti šių vaistinių preparatų toksinis poveikis. Inaqovi reikia vengti skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CDA.

Maistas

Nustatyta, kad vartojant su riebiu, kaloringu maistu, bendroji decitabino ekspozicija sumažėja (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl galimo decitabino genotoksinio poveikio (žr. 5.3 skyrių), vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir stengtis nepastoti gydymo Inaqovi metu ir 6 mėnesius pabaigus gydymą. Vyrų turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir jiems reikia patarti, kad nepradėtų vaiko vartodami Inaqovi ir 3 mėnesius pabaigus gydymą (žr. 5.3 skyrių).

Decitabino ir cedazuridino vartojimas su hormoniniais kontraceptikais nebuvo tirtas.

Nėštumas

Duomenų su žmonėmis apie decitabino ir cedazuridino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Remiantis embriofetalinių tyrimų su gyvūnais rezultatais (žr. 5.3 skyrių), Inaqovi, skiriamas nėščiajai, gali pakenkti vaisiui.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Inaqovi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios netaiko veiksmingų kontracepcijos priemonių. Prieš pradedant gydymą visoms vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą. Jeigu Inaqovi vartojamas nėštumo laikotarpiu arba jeigu pacientė pastoja vartodama šį vaistinį preparatą, jai reikia paaiškinti galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar decitabinas arba cedazuridinas ar jų metabolitai išsiskiria į gydomų moterų pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Inaqovi draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie decitabino ir cedazuridino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas toksinis poveikis kiaušidėms ir sėklidėms, įskaitant mutageniškumą. Kadangi dėl gydymo pacientai gali tapti nevaisingi, prieš pradedant gydymą vyrai turėtų kreiptis dėl spermos konservavimo galimybių, o vaisingo amžiaus moterys turėtų kreiptis konsultacijos dėl oocitų kriokonservacijos. Prieš pradedant gydymą arba planuojant nėštumą reikia atsižvelgti į aukščiau pateiktas gaires (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Inaqovi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientus reikia įspėti, kad gydymo metu gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis, pvz., anemija, todėl vairuoti automobilį arba valdyti mechanizmus jie turi atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Inaqovi saugumas vertintas vienu 3 fazės tyrimu (ASTX727-02-EU), kuriame vaistinį preparatą vartojo 80 ŪML sergančių pacientų. Bendrieji Inaqovi saugumo duomenys aprašyti toliau ir atitinka žinomus į veną leidžiamo decitabino saugumo duomenis.

Iš 80 pacientų, kuriems taikytas gydymas, dažniausiai ($\geq 20\%$) pasitaikiusi nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą, įskaitant ≥ 3 laipsnio reakcijas, buvo trombocitopenija.

Dažniausios ($\geq 20\%$) pavojingos nepageidaujamos reakcijos buvo febrilinė neutropenija ir pneumonija.

Gydymo metu mirė 24 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, sukėlusios mirtį, buvo pneumonija (8 %), sepsis (3 %) ir centrinės nervų sistemos hemoragija dėl trombocitopenijos (3 %).

Vartojimą visam laikui reikėjo nutraukti 14 % pacientų, kuriems taikytas gydymas. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo visiškai nutraukti gydymą, buvo pneumonija (5 %).

Laikinais sustabdyti vartojimą ir sumažinti dozę reikėjo 48 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti vartojimą ir sumažinti dozę, buvo mielosupresija, pasireiškus 19 % pacientų (n = 15) (neutropenija [13 %, n = 10], febrilinė neutropenija [5 %, n = 4] ir trombocitopenija [3 %, n = 2]). Dėl nepageidaujamos reakcijos pneumonijos laikinai sustabdyti vartojimą ir sumažinti dozę reikėjo 5 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Saugumo vertinimas, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas, daugiausia pagrįstas patirtimi su Dacogen, skiriamu ŪML sergantiems pacientams. Inaqovi saugumas suaugusiems pacientams vertintas tiriant saugumo populiaciją, apimančią ŪML sergančius pacientus iš vieno 3 fazės tyrimo (ASTX727-02-EU, N = 80).

38 % iš 80 Inaqovi vartojusių pacientų gydymas tęstas 6 mėnesius, o 6 % – ilgiau kaip 1 metus.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, susijusios su Inaqovi (N = 80) arba su į veną leidžiamu decitabinu, pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klasę (OSK). Kiekvienoje OSK nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pateiktos pagal dažnį, mažėjančio sunkumo tvarka. Atitinkama kiekvienos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą dažnio kategorija apibūdinta šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas $< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, stebėtos ŪML sergantiems pacientams, kuriems taikoma Inaqovi arba į veną leidžiamo decitabino terapija

OSK pagal MedDRA	MedDRA terminas ^a	ŪML (N = 80)			
		Visų laipsnių pagal CTCAE		3–4 laipsnių pagal CTCAE	
		%	Dažnis	%	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Visos kitos infekcijos (virusinės, bakterinės, grybelinės) ^b	50,0	Labai dažnas	25,0	Labai dažnas
	Pneumonija ^c	23,8	Labai dažnas	18,8	Labai dažnas
	Sepsis ^d	10,0	Labai dažnas	6,3	Dažnas
	Šlapimo takų infekcija ^e	17,5	Labai dažnas	2,5	Dažnas
	Sinusitas (įskaitant grybelinį ^f ir bakterinį ^g)	2,5	Dažnas	2,5	Dažnas

OSK pagal MedDRA	MedDRA terminas ^a	ŪML (N = 80)			
		Visų laipsnių pagal CTCAE		3–4 laipsnių pagal CTCAE	
		%	Dažnis	%	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija ^h	81,3	Labai dažnas	67,5	Labai dažnas
	Trombocitopenija ^{h, i}	73,8	Labai dažnas	67,5	Labai dažnas
	Anemija ^h	67,5	Labai dažnas	60,0	Labai dažnas
	Neutropenija ^{h, j}	41,8	Labai dažnas	41,8	Labai dažnas
	Febrilinė neutropenija	28,8	Labai dažnas	26,3	Labai dažnas
	Pancitopenija ^k	Dažnis nežinomas	Nedažnas ^k	Dažnis nežinomas	Nedažnas ^k
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Diferenciacijos sindromas ^l	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija ^{h, m}	61,1	Labai dažnas	4,2	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ⁿ	2,5	Dažnas	Dažnis nežinomas	Dažnas ⁿ
Širdies sutrikimai	Kardiomiopatija ^o	Dažnis nežinomas	Nedažnas	Dažnis nežinomas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies ⁿ	6,3	Dažnas	Dažnis nežinomas	Dažnas ⁿ
	Intersticinė plaučių liga ^l	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas ^p	10,0	Labai dažnas	1,3	Dažnas
	Pykinimas ^q	21,3	Labai dažnas	Dažnis nežinomas	Nedažnas ^q
	Viduriavimas ^r	13,8	Labai dažnas	Dažnis nežinomas	Dažnas ^r
	Vėmimas ^r	12,5	Labai dažnas	Dažnis nežinomas	Dažnas ^r
	Neutropeninis kolitas ^s	1,3	Dažnas	1,3	Dažnas

OSK pagal MedDRA	MedDRA terminas ^a	ŪML (N = 80)			
		Visų laipsnių pagal CTCAE		3–4 laipsnių pagal CTCAE	
		%	Dažnis	%	Dažnis
Kepenų, tulžies pūslių ir latakų sutrikimai	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{h, t}	30,6	Labai dažnas	2,8	Dažnas
	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{h, u}	28,8	Labai dažnas	2,7	Dažnas
	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas ^{h, v}	43,7	Labai dažnas	0	Netaikoma
	Padidėjusi bilirubino koncentracija ^{h, w, q}	23,3	Labai dažnas	Dažnis nežinomas	Nedažnas ^f
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Svyto [<i>Sweet</i>] sindromas) ^x	Dažnis nežinomas	Nedažnas ^x	Netaikoma ^y	Netaikoma ^y
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas ^z	23,8	Labai dažnas	1,3	Dažnas

- ^a Atitinkama dažnio kategorija kiekvienai nepageidaujamai reakcijai į vaistinį preparatą priskirta pagal Tarptautinių medicinos mokslų organizacijų tarybos (angl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) III konvenciją
- ^b Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai išangės abscesas, anorektalinė infekcija, bakteriemija, celiulitas, stafilokokinis celiulitas, koronavirusinė infekcija, teigiamas koronavirusų testas, enterokokinė bakteriemija, virusinis enterokolitas, eritema, *Escherichia* sukelta bakteriemija, folikulitas, šunvotė (furunkulas), dantenų paburkimas, pūslelinės (*Herpes*) viruso infekcija, infekcija, *Klebsiella* sukelta bakteriemija, nosies užsikimšimas, nazofaringitas, burnos kandidozė, burnos srities pūslelinė, burnaryklės kandidozė, išorinės ausies uždegimas, periodontitas, faringitas, poliserozitas, pseudomoninė bakteriemija, stafilokokinė bakteriemija, stafilokokinė infekcija, streptokokinė bakteriemija, kvėpavimo takų infekcija, odos infekcija, danties abscesas, danties infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vėjaraupių (*Varicella zoster*) viruso injekcija
- ^c Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai bronchitas, pneumonija (plaučių uždegimas);
- ^d Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai sepsis, sepsinis šokas, sisteminė kandidamikozė, urosepsis
- ^e Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai bakteriurija, cistitas, disurija, ešerichinė šlapimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, enterokokinė šlapimo takų infekcija
- ^f Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai aspergiliozinis sinusitas, grybelinis sinusitas
- ^g Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi bakterinio sinusito nestebėta, tačiau sinusito (organizmas nenurodytas) atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip dažnas (3 %, 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
- ^h Remiantis laboratorinių tyrimų vertėmis
- ⁱ Dėl trombocitopenijos gali kilti kraujavimas ir hemoraginės reakcijos, kurios gali baigtis mirtimi
- ^j Sumažėjęs neutrofilų skaičius (n = 79)
- ^k Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi pancitopenijos (įskaitant pasibaigusią mirtimi) nestebėta, tačiau jos atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip nedažnas (< 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
- ^l Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi diferenciacijos sindromo ir intersticinės plaučių ligos nestebėta, tačiau jų atvejų pasireiškė poregistraciniu į veną leidžiamu decitabino skyrimo laikotarpiu
- ^m Hiperglikemija (n = 72)
- ⁿ Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi 3–4 laipsnio galvos skausmo ir kraujavimo iš nosies nestebėta, tačiau jų atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip dažnas (1 % ir 2 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
- ^o Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi kardiomiopatijos nestebėta, tačiau jos atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip nedažnas (< 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
- ^p Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai aftinės opos, glositas, burnos diskomfortas, burnaryklės diskomfortas, burnaryklės skausmas, stomatitas, liežuvio išopėjimas, dantų skausmas

- ^q Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi 3–4 laipsnio pykinimo ir bilirubino koncentracijos padidėjimo nestebėta, tačiau jų atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip nedažnas (< 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
 - ^r Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi 3–4 laipsnio viduriavimo ir vėmimo nestebėta, tačiau jų atvejų, kurių dažnis apibūdintas kaip dažnas (2 % ir 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
 - ^s Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi aklosios žarnos uždegimo (įskaitant pasibaigusį mirtimi) nestebėta, tačiau jo atvejų pasireiškė poregistraciniu į veną leidžiamu decitabino skyrimo laikotarpiu
 - ^t Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (n = 72)
 - ^u Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (n = 73)
 - ^v Šarminės fosfotazės aktyvumo padidėjimas (n = 71)
 - ^w Bilirubino koncentracijos padidėjimas (n = 73)
 - ^k Klinikiniuose tyrimuose su Inaqovi ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės nestebėta, tačiau jos atvejų (visų laipsnių), kurių dažnis apibūdintas kaip nedažnas (< 1 %), pasireiškė klinikiniuose tyrimuose su į veną leidžiamu decitabinu
 - ^y Netaikoma (3–4 laipsnio): nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą nestebėta tiriant Inaqovi arba abeiose į veną leidžiamo decitabino tyrimuose ir poregistraciniu laikotarpiu
 - ^z Į terminų grupę įeina atskiri sutrikimai šaltkrėtis ir karščiavimas
- CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą

Dažniausiai registruotos su gydymu susijusios nepageidaujamos hematologinės reakcijos į vaistinių preparatą buvo leukopenija, trombocitopenija, anemija, neutropenija ir febrilinė neutropenija. Šios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą rodo mielosupresiją (kaulų čiulpų slopinimą) ir gali pasireikšti kaip pancitopenija.

Pacientams, kuriems taikytas gydymas, registruota pavojingų, su kraujavimu susijusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą, pvz., virškinimo trakto hemoragija ir cerebrinė hemoragija, kilusios dėl sunkios trombocitopenijos. Kraujavimas gali pasireikšti ir akyse, odoje, gleivinėse (burnos ir anorektalinėje).

Nepageidaujamos hematologines reakcijas į vaistinių preparatą reikia kontroliuoti atliekant rutininį BKT stebėjimą ir anksti skiriant reikiamą palaikomąjį gydymą. Palaikomasis gydymas apima profilaktinį antibiotikų ir (arba) augimo faktorių (pvz., granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus, G-CSF) skyrimą neutropenijos atveju ir kraujo perpylimą anemijos arba trombocitopenijos atveju, atsižvelgiant į kompetentingų institucijų gaires. Informaciją apie situacijas, kai reikia atidėti gydymą, žr. 4.2 skyriuje.

Infekcijų ir infestacijų nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą

Pacientams, kuriems taikytas gydymas, registruota pavojingų, su infekcijomis susijusių ir mirtimi galinčių baigtis nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą, pvz., sepsinis šokas, sepsis, pneumonija ir kitos infekcijos (virusinės, bakterinės ir grybelinės).

Virškinimo trakto sutrikimai

Gydymo metu registruota enterokolito atvejų, įskaitant neutropeninį kolitą. Enterokolitas gali sukelti sepsinių komplikacijų ir gali baigtis mirtimi.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gauta pranešimų apie į veną leidžiamą decitabiną vartojantiems pacientams pasireiškusius intersticinės plaučių ligos atvejus (įskaitant plaučių infiltratus, besiorganizuojančią pneumoniją ir plaučių fibrozę) nesant infekcinės kilmės požymių.

Diferenciacijos sindromas

Gauta pranešimų apie į veną leidžiamą decitabiną vartojantiems pacientams pasireiškusio diferenciacijos sindromo (dar vadinamo retino rūgšties sindromu) atvejus. Diferenciacijos sindromas gali baigtis mirtimi, o jo simptomai ir klinikinės apraiškos apima respiracinį distresą, plaučių infiltratus, karščiavimą, išbėrimą, plaučių edemą periferinę edemą, staigų kūno svorio augimą, pleuros efuzijas, perikardo efuzijas, hipotenziją ir inkstų disfunkciją. Diferenciacijos sindromas gali pasireikšti kartu su leukocitoze arba be jos. Taip pat gali išsivystyti kapiliarų pralaidumo sindromas ir koagulopatija (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

39 % iš 80 Inaqovi klinikinių tyrimų metu vartojusių pacientų buvo jaunesni kaip 75 metų ir vyresni, o 61 % buvo 75 metų ir vyresni. Bendrojo saugumo arba veiksmingumo skirtumų tarp 75 metų ir vyresnių bei jaunesnių pacientų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Perdozavus gali pasireikšti stipresnė mielosupresija ir su neutropenija susijusios infekcijos, pvz., pneumonija ir sepsis.

Valdymas

Priešnuodis nuo šio vaistinio preparato perdozavimo nežinomas. Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, ir taikyti tinkamą simptominį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės medžiagos, antimetabolitai, pirimidinų analogai; citidino deaminazės inhibitorius; ATC kodas – L01BC58.

Veikimo mechanizmas

Decitabinas yra nukleozidų metabolizmo inhibitorius; manoma, kad antineoplazinis poveikis pasireiškia dėl fosforilinimo ir tiesioginės įterpties į DNR bei DNR metiltransferazės slopinimo, sukeliančio DNR hipometilinimą bei ląstelių diferenciaciją ir (arba) apoptozę. Decitabino sukeltas hipometilinimas neoplazinėse ląstelėse gali atkurti normalią genų, kurie būtini ląstelių diferenciacijai ir vešėjimui kontroliuoti, funkciją. Staigiai dalijantis ląstelėms, citotoksinis decitabino poveikis taip pat gali būti susijęs su kovalentinių aduktų tarp DNR metiltransferazės ir į DNR įterpto decitabino susidarymu.

Citidino deaminazė (CDA) – tai fermentas, atsakingas už citidino nukleozidų, įskaitant citidino analogą decitabiną, skaidymą. Virškinimo traktui ir kepenims būdinga didelė CDA koncentracija, todėl šie nukleozidai staigiai skyla ir tai blokuoja arba apriboja biologinį prieinamumą, jeigu jie vartojami per burną. Cedazuridinas slopina CDA. Per burną kartu su decitabinu vartojant cedazuridiną, padidėja sisteminė decitabino ekspozicija, nes slopinamas CDA vykdomas decitabino pirmojo pasąžo metabolizmas žarnyne ir kepenyse.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Inaqovi vertintas 3 fazės (ASTX727-02-EU, NCT03306264) atviruoju, atsitiktinių imčių, 2 ciklų, 2 sekų kryžminiu tyrimu, kuriame dalyvavo *de novo* arba antrine ŪML pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kriterijus sergantys pacientai, kuriems negalima taikyti standartinės indukcinės chemoterapijos. Iš viso 89 pacientai atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1 suskirstyti vartoti per burną skiriamą Inaqovi (35 mg decitabino ir 100 mg cedazuridino) 1-ojo ciklo metu ir į veną leidžiamą decitabiną (20 mg/m²) 2-ojo ciklo metu (n = 44) arba šį režimą taikant atvirkštine tvarka (n = 45). Abi terapijos (Inaqovi ir į veną leidžiamas decitabinas) skirtos vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 5-osios kiekvieno 28 parų ciklo dienos. Pradedant nuo 3-iojo ciklo, visi pacientai per burną vartojo Inaqovi vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 5-osios kiekvieno 28 parų ciklo dienos, gydymą tęsiant iki ligos progresavimo, mirties arba nepriimtino toksinio poveikio. Dviem atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams joks tyrimo gydymas netaikytas, o penkiolika dalyvavo tik 1-ajame cikle: 8 vartojo Inaqovi, o 7 – į veną leidžiamą decitabiną.

Gydymo trukmės mediana buvo 5 mėnesiai (intervalas: nuo 0 iki 18 mėnesių).

Demografiniai duomenys ir pradinio vertinimo metu nustatytos ligos savybės pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinio vertinimo metu nustatytos ligos savybės (3 fazė)

Savybės	3 fazė Inaqovi (N = 89)
Amžius (metai)	
Mediana (min.; maks.)	78 (61; 92)
Lytis (%)	
Vyrai	54 (60,7)
Moterys	35 (39,3)
Fizinės būklės rodiklis pagal ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Ligos kategorija (%)	
<i>De novo</i> ŪML	57 (64,0)
Antrinė ŪML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Kitas ankstesnis hematologinis sutrikimas	7 (7,9)

Savybės	3 fazė Inaqovi (N = 89)
Su gydymu susijusi ŪML	7 (7,9)
Ankstesnė HMM terapija (%)	
Anksčiau vartotas azacitidinas	2 (2,2)
Priklausymas nuo kraujo perpylimo^a (%)	
Priklausymas nuo eritrocitų (RKK) perpylimo	37 (41,6)
Priklausymas nuo trombocitų perpylimo	14 (15,7)

^a Apibūdinta, kaip dokumentuota ≥ 2 perpylimo vienetų transfuzija per 56 paras nuo pirmosios tyrimo vaisto skyrimo dienos

ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; ECOG = Rytų kooperacinės onkologų grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); HMM = hipometilnanti medžiaga; MDS = mielodisplazinis sindromas; RKK = raudonieji kraujo kūneliai.

Pirminis baigties matmuo 3 fazės metu buvo 5 parų jungtinės decitabino AUC palyginimas vartojant Inaqovi ir į veną leidžiamą decitabiną. Vartojant Inaqovi susidarė ekspozicija pagal AUC_{0–24 h}, lygiavertė į veną leidžiamai 20 mg/m² decitabino infuzijai (žr. 5.2 skyrių).

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė visišką atsaką (VA) ir būklės, priklausomos nuo kraujo perpylimo, pasikeitimą į būklę, nepriklausomą nuo jo. Aprašomosios veiksmingumo suvestinės pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo ŪML sergantiems pacientams rezultatai tyrime ASTX727-02-EU AML (3 fazė)

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Inaqovi (N = 89)
Visiškas atsakas, n (%) [95 % PI]	21 [13,4; 31,3]
VR* trukmės mediana mėnesiais [95 % PI]	5,8 [3,3; NĮ]
Laiko iki VR mediana mėnesiais	3,0 [1,8; 7,4]
Bendras atsakas [†] (%) [95 % PI]	32 [22,0; 42,2]

* Nuo VA pradžios iki atkryčio arba mirties

† BA – pacientai, kuriems nustatytas geriausias VA, VAns (visiškas atsakas nevysiškai atsistačius ląstelių skaičiams) ir DA

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; NĮ = negalima įvertinti; BA = bendras atsakas; DA = dalinis atsakas.

Paciento būklė įvertinta kaip nepriklausoma nuo kraujo perpylimo, jeigu pacientui ≥ 56 paras iš eilės po gydymo nereikėjo perpilti nei eritrocitų, nei trombocitų. Pradinio vertinimo metu iš viso 41 paciento (iš 87 gydytų pacientų) būklė priklausė nuo eritrocitų ir (arba) trombocitų perpylimo; 14 (34 %) iš jų būklė tapo nepriklausoma nuo RKK arba kraujo plokštelių perpylimo bet kuriuo 56 parų po pradinio vertinimo laikotarpio metu. Iš 46 pacientų, kurių būklė nepriklausė nuo eritrocitų ir trombocitų perpylimo pradinio vertinimo metu, 12 (26 %) būklė išliko nepriklausoma nuo eritrocitų arba trombocitų perpylimo bet kuriuo 56 parų po pradinio vertinimo laikotarpio metu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Inaqovi, skiriamo ŪML indikacijai, tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Decitabino ir cedazuridino farmakokinetikos (FK) parametrai tirti skiriant vartoti rekomenduojamą Inaqovi dozę pacientams, sergantiems mielodisplaziniu sindromu (MDS), lėtine mielomonocitine leukemija (LMML) ir ŪML.

Gydant rekomenduojama Inaqovi doze 5 paras iš eilės, pasiektos į veną leidžiamam 20 mg/m² decitabinui lygiavertės decitabino ekspozicijos (AUC) vertės. Bendros 5 parų decitabino ekspozicijos AUC_{0–24 h} geometrinio vidurkio rodiklis (GVR), lyginant Inaqovi ir į veną leidžiamą decitabiną, buvo 99 % MDS / LMML sergantiems pacientams ir 100 % ŪML sergantiems pacientams (90 % pasikliautinis intervalas [PI] sergantiems MDS / LMML ir ŪML atitinkamai 93 %; 106 % ir 91 %; 109 %).

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (pasiekiamai po antrosios dozės) cirkuliuojančių plazmoje decitabino ir cedazuridino koncentracija paprastai buvo atitinkamai 1,8 karto ir 1,1 karto didesnė už koncentraciją plazmoje 1-ąją dieną.

MDS populiacijoje (imant didžiausią galimą tiriamųjų skaičių; ŪML duomenys buvo panašūs) decitabino vidutinė ekspozicija pagal AUC_{0–24 h} (kintamumo koeficientas [KK] %) nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 189 (55 %) ng×h/ml, o C_{max} buvo 145 (55 %) ng/ml. Cedazuridino vidutinė ekspozicija pagal AUC_{0–24 h} nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (2-ąją parą) buvo 3 290 (45 %) ng×h/ml, o C_{max} buvo 349 (49 %) ng/ml.

Absorbcija

Per burną suvartojus Inaqovi, cedazuridino laiko iki vidutinės maksimalios (pikinės) koncentracijos (t_{max}) susidarymo mediana nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 3 valandos intervalas nuo 0,5 iki 7,9), o decitabino – 1 valanda (intervalas: nuo 0,3 iki 3). Duodamo kartu su cedazuridinu, per burną vartojamo decitabino biologinis prieinamumas padidėjo ir sisteminė ekspozicija pagal AUC atitiko stebėtą leidžiant decitabiną į veną. Cedazuridino biologinis prieinamumas buvo 20,7 % (intervalas: nuo 12,7 % iki 25,6 %).

Kryžminiame maisto poveikio tyrime su 16 pacientų vaistinį preparatą vartojant su riebiu, kaloringu maistu bendroji decitabino ekspozicija (AUC) sumažėjo apie 40 %, o C_{max} – 54 %. Cedazuridino laikas iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) susidarymo buvo kiek ilgesnis, bet sistemei ekspozicijai maistas reikšmingos įtakos neturėjo.

Pasiskirstymas

Decitabinas

In vitro sąlygomis maždaug 5 % decitabino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Tariamąjo pasiskirstymo tūrio esant pusiausvirajai būsenai geometrinis vidurkis (KK%) yra 417 l (54 %).

Cedazuridinas

In vitro sąlygomis maždaug 35 % cedazuridino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Cedazuridino tariamąjo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (KK%) yra 296 l (51 %).

Biotransformacija

Decitabinas

Didžioji dalis decitabino fiziologinėmis sąlygomis metabolizuojama į deaminant citidino deaminazėmis ir vykstant fiziokcheminiam skilimui.

Cedazuridinas

Pagrindinis cedazuridino metabolinis mechanizmas yra jo virsmas epimeru vykstant fiziokcheminei konversijai pirminės absorbcijos virškinimo trakte metu.

Eliminacija

Decitabinas

Suvartojus pavienę Inaqovi dozę, vidutinė (KK%) galutinės decitabino pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) siekė 1,2 (23 %) val. Tariamasis klirensas suvartojus per burną (KL/F) nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 197 l/h. Pagrindinis decitabino eliminacijos mechanizmas yra metabolizmas / skilimas. Metabolitai ir skilimo produktai daugiausia šalinami per inkstus.

Cedazuridinas

Suvartojus pavienę Inaqovi dozę, vidutinė (KK%) $t_{1/2}$ siekė 6,3 (18 %) val. Tariamasis vidutinis (KK%) klirensas suvartojus per burną (KL/F) nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 25,6 (159 %) l/h.

Du pagrindiniai cedazuridino eliminacijos mechanizmai yra eliminacija per inkstus ir virsmas epimerais (kurie paskui šalinami per inkstus). Per burną suvartojus pavienę 100 mg radioaktyviai žymėto cedazuridino dozę, 46 % (17,1 % nepakitusios medžiagos) suvartotos dozės pasišalino su šlapimu, o 51 % rastas išmatose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant nuo 20 mg iki 40 mg dozes su 100 mg cedazuridino, decitabino vidutinė maksimali (pikinė) koncentracija (C_{max}) ir AUC dozavimo laikotarpiu didėjo proporcingai dozei.

Vieną kartą per parą vartojamo cedazuridino, kurio dozės buvo tirtame nuo 40 mg iki 100 mg diapazone, ekspozicija buvo proporcinga dozei.

Ypatingos populiacijos

Suvartojus Inaqovi, amžius, lytis, kūno svoris ir kūno paviršiaus plotas kliniškai reikšmingo poveikio decitabino ar cedazuridino FK parametrams neturėjo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Formalių decitabino ir cedazuridino FK tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti pacientai, kurių inkstų funkcija normali (N = 65), o taip tie, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai (N = 129) arba vidutiniškai (N = 103). Kai inkstų funkcija sutrikusi, padidėja cedazuridino ekspozicija (nes pagrindinio vaistinio preparato eliminacija daugiausiai vyksta per inkstus) ir gali padidėti decitabino ekspozicija (dėl decitabino metabolizmo slopinimo, kuris sustiprėja esant didesnei cedazuridino ekspozicijai). Didžioji dalis decitabino metabolizuojama ir neišsiskiria per inkstus kaip

nepakitęs vaistinis preparatas. Į tyrimus buvo įtraukti tik trys pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi stipriai, ir nė vieno paciento, sergančio galutinės stadijos inkstų liga. Taip pat žr. 4.2 ir 4.4 skyrius.

Sutrikusi kepenų funkcija

Formalių decitabino ir cedazuridino FK tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Į klinikinius tyrimus įtraukta tik labai mažai pacientų, kurių sutrikusi kepenų funkcija. Nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas turėtų didelį poveikį decitabino arba cedazuridino ekspozicijai, nes cedazuridinas nemetabolizuojamas kepenyse, o decitabiną metabolizuoja citidino deaminazės, kurių yra įvairiuose audiniuose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas, mutageniškumas ir vislumo sutrikimas

Kancerogeniškumo tyrimų su decitabinu, cedazuridinu arba jų deriniu neatlikta.

Decitabinas turėjo mutageninį poveikį atliekant *in vitro* ir *in vivo* tyrimus. Decitabinas padidino mutacijų dažnį L5178Y pelių limfomos ląstelėse ir decitabinu šeriamoms pelėms atsirado mutacijų *Escherichia coli* transgeno lac-I storosios žarnos DNR. Vaisinių muselių lervoms decitabinas sukėlė translokacijų chromosomose.

Cedazuridinas turėjo mutageninį poveikį atliekant Eimso (*Ames*) bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (*Ames*) ir buvo genotoksiškas atliekant *in vitro* chromosomų aberacijų tyrimą su žmogaus limfocitais. Cedazuridino genotoksiškumo nenustatyta trijuose *in vivo* tyrimuose, įskaitant pelių mikrobranduolių, „kometų“ tyrimą ir *PIG-A* tyrimą.

Vislumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su gyvūnais parodė nepageidaujamą poveikį reprodukcinei funkcijai ir vislumui.

Pelių patinams į pilvaplovės ertmę skyrus 0,15; 0,3 arba 0,45 mg/m² decitabino (apie 0,3 % – 1 % nuo rekomenduojamos klinikinės dozės) 3 kartus per savaitę, dozavimą tęsiant 7 savaites, sumažėjo sėklidžių svoris, stebėta histologinė patologija ir reikšmingai sumažėjo spermatozoidų skaičius, kai dozės buvo $\geq 0,3$ mg/m². Patelėms, kurios poravosi su $\geq 0,3$ mg/m² decitabino vartojusiais patiniais, sumažėjo vaikingumų dažnis ir reikšmingai padidėjo apvaisintų kiaušinėlių žūtis prieš implantaciją.

Decitabinas žiurkių patinams skirtas sušeriant 0,75; 2,5 arba 7,5 mg/kg per parą ciklais, kuriuos sudarė vartojimas 5 dienas ir 23 dienų pertrauka, dozavimą tęsiant iš viso 90 dienų. Skiriant $\geq 0,75$ mg/kg dozes (maždaug atitinkančias ≥ 3 kartus didesnę ekspoziciją pagal AUC, nei susidaro pacientams, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę) stebėti patologinė sėklidžių ir jų prielipo histologija bei sumažėjęs spermatozoidų skaičius.

Cedazuridinas pelių patinams ir patelėms skirtas sušeriant 100, 300 arba 1 000 mg/kg per parą ciklais, kuriuos sudarė vartojimas 7 dienas ir 21 dienos pertrauka, dozavimą tęsiant iš viso 91 dieną. Nepageidaujamų reakcijų, įskaitant patologinę sėklidžių, jų prielipo ir kiaušidžių histologiją bei sumažėjusį spermatozoidų skaičių, stebėta skiriant 1 000 mg/kg dozę (maždaug atitinkančią 108 kartus didesnę ekspoziciją, nei susidaro pacientams, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę). Po 3 savaitių dozavimo pertraukos nustatyta, kad šie radiniai yra grįžtamojo pobūdžio.

Teratogeninis poveikis

Literatūroje pateikti įrodymai rodo, kad decitabinas gali būti kancerogeniškas. Turimi *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenys pateikia pakankamai įrodymų, kad decitabinas gali būti genotoksiškas. Literatūros

duomenys taip pat rodo, kad decitabinas turi neigiamą poveikį visiems reprodukcijos ciklo aspektams, įskaitant vislumą, embriofetalinę raidą ir postnatalinę raidą. Daugiaciklio kartotinio dozavimo tyrimai su žiurkėmis ir triušiais parodė, kad pagrindinis toksinis poveikis buvo mielosupresija, įskaitant poveikį kaulų čiulpams; šis poveikis nutraukus dozavimą buvo grįžtamas. Taip pat stebėtas toksinis poveikis virškinimo traktui, o patinams – sėklidžių atrofija, kurie per suplanuotą atsistatymo laikotarpį neatsistatė.

Decitabino skyrus naujagimėms / jauniklėms žiurkėms nustatytas panašus bendrojo toksinio poveikio profilis, kaip vyresnėms žiurkėms. Naujagimėms / jauniklėms žiurkėms skiriant mielosupresiją sukeliančias dozes, neurologinė ir elgsenos raida bei reprodukcinės funkcijos nebuvo pažeistos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E464)
Kroskarmeliozės natrio druska (E466)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E572)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Polietilenglikolis (E1521)
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 plėvele dengtos tabletės PVC / aliuminio lizdinėse plokštelėse su laminuotu džiovikliu (3 sluoksnių šaltai formuotas aliuminis ir plastikas).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugus Inaqovi plėvele dengtų tablečių tvarkymas

Inaqovi plėvele dengtas tabletes reikia tvarkyti pagal citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo gaires, sudarytas vadovaujantis galiojančiomis vietos rekomendacijomis ir (arba) teisės aktais.

Jeigu išorinė tabletės plėvelė nepažeista, tvarkant Inaqovi rizikos nekyla.

Inaqovi plėvele dengtų tablečių negalima smulkinti arba dalyti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia sunaikinti vadovaujantis atitinkamais vietos reikalavimais, taikomais citotoksinių vaistinių preparatų atliekų tvarkymui.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1756/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje. Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inačovi 35 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės
decitabinas / cedazuridinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 35 mg decitabino ir 100 mg cedazuridino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
5 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Tabletes nurykite sveikas. Tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar skaldyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis vaistas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1756/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Inaqovi 35 mg / 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inaqovi 35 mg / 100 mg tabletės
decitabinum/cedazuridinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Inaqovi 35 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės decitabinas / cedazuridinas (*decitabinum / cedazuridinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Inaqovi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Inaqovi
3. Kaip vartoti Inaqovi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Inaqovi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Inaqovi ir kam jis vartojamas

Kas yra Inaqovi

Inaqovi yra vaistas nuo vėžio. Jo sudėtyje yra veikliųjų medžiagų decitabino ir cedazuridino.

Kam Inaqovi vartojamas

Inaqovi vienas vartojamas ūminei mieloidinei leukemijai (ŪML) gydyti suaugusiems, kai manoma, kad chemoterapija nėra tinkamas būdas. Inaqovi skiriamas, kai ŪML diagnozuojama pirmą kartą.

ŪML – tai vėžio rūšis, pažeidžianti baltuosius kraujo kūnelius, vadinamus mieloidinėmis ląstelėmis. Sergant ŪML mieloidinės ląstelės kaulų čiulpuose ir kraujyje dauginasi bei auga labai greitai.

Kaip Inaqovi veikia

Inaqovi sudėtyje yra dvi skirtingai veikiančios veikliosios medžiagos. Decitabinas veikia stabdydamas vėžinių ląstelių augimą. Jis taip pat sukelia vėžinių ląstelių žūtį. Cedazuridinas vėžinių ląstelių tiesiogiai neveikia, bet jis slopina decitabino skilimą. Taip organizme padidėjo veiksmingo decitabino kiekis ir sustiprėja jo poveikis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Inaqovi

Inaqovi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija decitabinui arba cedazuridinui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį (žr. „Žindymas“ 2 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Inaqovi, jeigu:

- turite plaučių sutrikimų;
- turite kepenų sutrikimų;
- turite inkstų sutrikimų;
- turite širdies sutrikimų.

Kaulų čiulpų slopinimas ir diferenciacijos sindromas

Inaqovi gali sukelti pavojingą kaulų čiulpų slopinimą – mielosupresiją (tai būklė, kai kaulų čiulpai negali gaminti pakankamai kraujo ląstelių) arba pavojingą imuninę reakciją, vadinamą diferenciacijos sindromu. Abu šie sutrikimai gali būti mirtini.

Pastebėję bet kokių požymių ir simptomų (jie išvardyti 4 skyriuje), nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos.

Širdies ir (arba) kraujagyslių ligos

Pasakykite gydytojui, jeigu esate turėję širdies sutrikimų, nes Jus reikia stebėti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo požymių ir simptomų.

Kraujo tyrimai

Gydymo metu bus tiriamas Jūsų kraujas. Tai bus atliekama prieš pradedant gydymą Inaqovi, kiekvieno gydymo ciklo pradžioje arba jeigu pastebėsite kaulų čiulpų slopinimo (mielosupresijos) požymių ir simptomų. Tie tyrimai skirti patikrinti, ar:

- yra pakankamas kraujo ląstelių skaičius ir
- tinkamai veikia kepenys bei inkstai.

Gydytojas gali pakeisti Inaqovi dozę arba atidėti gydymą. Gydytojas taip pat gali Jums skirti vaistų infekcijoms išvengti.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Inaqovi vartoti draudžiama. Šis vaistas šioje amžiaus grupėje netirtas.

Kiti vaistai ir Inaqovi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami gydytis Inaqovi. Inaqovi gali turėti įtakos tam tikrų vaistų poveikiui, ypač jeigu taip pat vartojate toliau nurodytų vaistų, skirtų:

- vėžiui gydyti, pvz., citarabino, gemcitabino arba azacitidino.

Nėštumas, kontracepcija, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Neturėtumėte vartoti Inaqovi nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu galite pastoti, prieš pradėdami gydymą Inaqovi rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Kontracepcija

Moterys, kurios gali pastoti, turi taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Inaqovi metu ir 6 mėnesius po paskutinės Inaqovi dozės suvartojimo.

Vyrai, turintys partneres, kurios gali pastoti, turi taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Inaqovi metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės.

Apie veiksmingiausius kontracepcijos metodus pasitarkite su gydytoju.

Žindymas

Nežindykite gydymo Inaqovi metu. To reikia, nes nežinoma, ar Inaqovi išsiskiria į motinos pieną ir ar tai gali pakenkti kūdikiui.

Vyrų ir moterų vaisingumas

Inaqovi gali neigiamai veikti vaisingumą. Nežinoma, ar poveikis vaisingumui yra negrįžtamas. Jeigu nerimaujate arba norite konservuoti spermą ar užšaldyti kiaušialąsčius prieš gydymą, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Inaqovi gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus arba mašinas. Jeigu pavartoję Inaqovi jaučiate nuovargį arba svaigulį, nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų arba mašinų, kol nepasijusite geriau.

Inaqovi sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Inaqovi

Šį vaistą Jums išrašys gydytojas, turintis vaistų nuo vėžio skyrimo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė vieną kartą per parą per pirmąsias 5 gydymo ciklo dienas. Paskui daroma 23 dienų pertrauka, kai šio vaisto nevartojate. Vieną gydymo ciklą sudaro 28 dienos.

- Tabletes nurykite visas (nesuskaidytas) užsigerdami vandeniu, kasdien maždaug tuo pačiu paros metu.
- Tablečių negalima kramtyti, trinti ar laužyti, kad vaistas nesusiliestų su oda ar jo miltelių nepatektų į orą.
- Kadangi vartojant Inaqovi su maistu gali susilpnėti vaisto veiksmingumas, Inaqovi reikia vartoti be maisto. Vartokite Inaqovi 2 valandas prieš maistą arba 2 valandas po jo.

Paprastai Inaqovi reikia vartoti bent 4 ciklus. Gydytojas reguliariai siūš atlikti kraujo tyrimų, kad patikrintų, kaip reaguojate į gydymą. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, gydytojas gali atidėti dozės skyrimą arba sumažinti bendrąjį ciklų skaičių.

Jeigu vemiate

Jeigu suvartoję dozę vėmėte, papildomos dozės tą dieną nevartokite. Kitą dozę vartokite kitą dieną įprastu laiku.

Gydytojas Jums gali išrašyti papildomą vaistą, kurį turėsite vartoti prieš kiekvieną Inaqovi dozę, kad gydymo metų Jūsų nepykintų ir nevemtumėte.

Ką daryti pavartojus per didelę Inaqovi dozę?

Perdozavimas gali sukelti mielosupresiją, sepsį arba pneumoniją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu pavartojote per didelę Inaqovi dozę, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos**.

Pamiršus pavartoti Inaqovi

Jeigu praleidote dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 12 valandų, praleistą dozę suvartokite kiek galima greičiau, o kitą dozę vartokite įprastu kasdienio dozavimo grafiku.

Jeigu po praleistos dozės parėjo 12 arba daugiau valandų: nevartokite dozės, o kitą dozę vartokite kitą dieną įprastu laiku. Vartojimo laikotarpį pratęskite viena papildoma diena už kiekvieną praleistą dozę. Užtikrinkite, kad kiekvieno ciklo metu suvartotumėte visas 5 kasdienes dozes.

Nustojus vartoti Inaqovi

Jeigu nustosite vartoti vaistą, gali būti, kad vėžys taps nekontroliuojamas ir vėl pasireikš vėžio simptomų. Todėl šį vaistą turėtumėte nutraukti vartoti tik tuo atveju, jeigu taip pasakė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių pavojingų šalutinių reiškinių:

- **karščiavimas:** tai gali būti infekcijos, kilusios dėl mažo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus, požymis (**labai dažnas poveikis** – gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- **skausmas krūtinės ląstoje arba kvapo gniaužimas (kartu karščiuojant arba kosint):** tai gali būti plaučių uždegimo (pneumonijos) požymiai (**labai dažnas poveikis** – gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) arba pneumonito (intersticinės plaučių ligos) požymiai (dažnis nežinomas);
- **kraujavimas, įskaitant kraują išmatose arba lengvesnį kraujosruvų atsiradimą:** tai gali būti sumažėjusio kraujo ląstelių (kraujo plokštelių ir raudonųjų kraujo kūnelių) skaičiaus požymis (**dažnas poveikis** – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- **judėjimo, kalbėjimo, suvokimo arba matymo sutrikimas; staigus stiprus galvos skausmas, traukulių priepuolis, kurios nors kūno dalies nutirpimas arba nusilpimas:** tai gali būti kraujavimo galvoje (insulto) požymis (**dažnas poveikis** – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- **svaigulys arba apalpinimas, sumišimas arba nesiorientavimas, silpnumas, dusulys, suretėjęs šlapinimasis, pykinimas / vėmimas, karščiavimas, šaltkrėtis arba stiprus šalimas, lipni ir šalta oda arba prakaitavimas ar kosulys:** tai gali būti kraujo užkrėtimo (sepsio) požymiai ir simptomai (**labai dažnas poveikis** – gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- **karščiavimas, kosulys, kvėpavimo sutrikimas, išbėrimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, hipotenzija (žemas kraujospūdis), rankų ir kojų patinimas ir staigus kūno svorio augimas:** tai gali būti pavojingos imuninės reakcijos (diferenciacijos sindromo) požymiai (dažnis nežinomas).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo takų infekcija
- bakterijų, virusų arba grybelių sukelta infekcija
- didelė gliukozės (cukraus) koncentracija kraujyje

- burnos arba liežuvio opos, atsivėrusios dėl skausmingo burnos gleivinės uždegimo
- viduriavimas
- pykinimas ir vėmimas
- pakitę kepenų funkcijos rodmenys (padidėjęs ALT, AST, šarminės fosfatazės aktyvumas, bilirubino kiekis)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sinusų (prienosinių ančių) uždegimas (sinusitas)
- galvos skausmas
- žarnyno uždegimas (neutropeninis kolitas)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių ir kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiaus sumažėjimas.
- staigus karščiavimas, kartu ant odos atsirandant daug raudonų arba melsvai raudonų dėmių, paprastai ant rankų, kojų, liemens, veido arba kaklo (ūminė karštinė (febrilinė) neutrofilinė dermatozė arba Svyto [*Sweet*] sindromas)
- širdies raumens liga

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Inaqovi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Inačovi sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra decitabinas ir cedazuridinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 35 mg decitabino ir 100 mg cedazuridino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Inačovi sudėtyje yra laktozės ir natrio, žr. 2 skyrių.
Tabletės branduolys
Laktozė monohidratas, hipromeliozė (E464), kroskarmeliozės natrio druska (E466), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (E572).
Plėvelė
polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), polietilenglikolis (E1521), talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172).

Inačovi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Inačovi yra raudonos, ovalios, abipusiai išgaubtos 14 mm skersmens tabletės, kurių viena pusė lygi, o kitoje pusėje įspausta „H35“.

Jos tiekiamos folijos lizdinėse pakuotėse, kuriose yra po 5 tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65561
04013 Latina Scalo (LT)
Italija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.