

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Inaqovi 35 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 35 mg decitabine u 100 mg cedazuridine.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 306 mg lactose (bħala lactose monohydrate)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ħamra f'għamla mzaqqa fuq żewġ naħat, b'dijametru ta' 14 mm, mingħajr sinjali fuq naħa u mnaqqxa b' 'H35' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Inaqovi huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja mijelojde akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) li għadha kif ġiet dijanjostikata, li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija ta' induzzjoni standard.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jiġi mibdi u sorveljat minn tabib b'esperjenza bl-użu ta' terapija ta' kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Inaqovi hija pillola waħda darba kuljum fil-Jiem 1 sa 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Iċ-ċikli għandhom jiġu ripetuti kull 28 jum. It-trattament għandu jitkompla sa minimu ta' 4 ċikli sa progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Rispons komplut jew parzjali jista' jiehwa aktar minn 4 ċikli.

- Sostituzzjoni bi prodott ta' decitabine li jingħata ġol-vina fi hdan ċiklu mhux rakkomandat.
- Medikazzjoni minn qabel b'terapija antiemetika standard qabel kull doża biex titnaqqas in-nawsja u r-rimettar għandha tiġi kkonsiderata (ara sezzjoni 4.4).

- Dewmien jew tnaqqis fid-doża f'kull ċiklu għandu jiġi kkonsidrat għal pazjenti li jesperjenzaw tossicitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi (ara “Aġġustamenti fid-doża”).

Doża mhux meħuda jew rimettata

- Jekk il-pazjent ma jihux id-doża fi żmien 12-il siegħa mill-hin li s-soltu jehodha, il-pazjent irid jiehu d-doża li ma jkunx ha kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda normali ta' dożaġġ kuljum.
- Jekk il-pazjent ma jihux id-doża sa 12-il siegħa jew aktar, il-pazjent għandu jistenna u jiehu d-doża li ma jkunx ha fil-ġurnata li jmiss, fil-hin tas-soltu u mbagħad jestendi l-perjodu tad-doża b'ġurnata għal kull doża li ma jkunx ha biex ikopri 5 doži kull ġurnata għal kull ċiklu.
- Jekk il-pazjent jirremetti wara li jingħata doża, l-ebda doża addizzjonali m'għandha tingħata f'dak il-jum. Id-doża li jmiss trid tittiehed fl-istess hin tas-soltu u jkompli bid-dożaġġ normali ta' kuljum, mingħajr estensjoni tal-perjodu ta' dożaġġ.

Aġġustamenti fid-doża

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat jekk l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) ikun inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ u l-pjastrini jkunu inqas minn $50 \times 10^9/L$ fin-nuqqas ta' mard attiv. L-għadd shiħ ta' ċelloli tad-dem (CBC, *complete blood cell counts*) għandu jiġi monitorat sakemm l-ANC ikun $1.0 \times 10^9/L$ jew oghla u l-pjastrini jkunu $50 \times 10^9/L$ jew oghla.

Fin-nuqqas ta' mard attiv:

- Jekk l-irkupru ematoloġiku jseħh (ANC tal-anqas $1.0 \times 10^9/L$ u l-pjastrini jkunu tal-anqas $50 \times 10^9/L$) fi żmien ġimagħtejn mill-aħħar ċiklu ta' trattament, it-trattament għandu jibqa' għaddej bl-istess doża.
- Jekk l-irkupru ematoloġiku ma jseħh (ANC tal-anqas $1.0 \times 10^9/L$ u l-pjastrini jkunu tal-anqas $50 \times 10^9/L$) fi żmien ġimagħtejn tal-aħħar ċiklu ta' trattament:
 - It-trattament għandu jiġi ttardjat b'tal-anqas ġimagħtejn U
 - Il-pazjent għandu jkompli t-trattament f'doża ridotta fil-Jiem 1 sa 4. Aktar tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkonsidrat fl-ordni elenkat f'Tabella 1 jekk il-mijelosuppressjoni tippersisti wara li tkun tnaqqset id-doża.
 - Id-doża għandha tinżamm jew tiġi miżjuda f'ċikli sussegwenti kif indikat klinikament.

Il-pazjenti b'mard attiv għandhom jiġu trattati għal minimu ta' 4 ċikli ta' trattament.

Tabella 1: Tnaqqis rakkomandat tad-doża għal mijelosuppressjoni

Tnaqqis fid-doża	Doża
L-ewwel	Pillola waħda kuljum fil-Jiem 1 sa 4
It-tieni	Pillola waħda kuljum fil-Jiem 1 sa 3
It-tielet	Pillola waħda kuljum fil-Jiem 1, 3 u 5

Newtopenija persistenti severa u newtopenija bid-deni għandhom jiġu ġestiti bi trattament t'appoġġ (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi

Ċikli ta' trattament sussegwenti għandhom jiġu ttardjati għar-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi u jitkomplew fl-istess doża jew f'doża ridotta mar-riżoluzzjoni.

- Kreatinina fis-serum 2 mg/dL jew oghla
- Bilirubina fis-serum darbtejn il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) jew oghla
- Alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) darbtejn il-ULN jew aktar
- Infezzjoni attiva jew mhix ikkontrollata

L-aġġustamenti fid-doża għal kull reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew aktar għandhom isegwu l-linji gwida istituzzjonali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-htieġa ta' aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġietx stmata. Jekk jiġri li l-funzjoni tal-fwied tmur għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (tneħħija ta' kreatinina $[CrCl] \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Minhabba l-potenzjal ta' żieda fir-reazzjonijiet avversi, il-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi ($CrCl$ 30 sa $59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) għandhom jiġi monitorati. Inaqovi ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($CrCl$ 15 għal $29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) jew mard sever tal-kliewi tal-aħħar stadju ($CrCl < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Inaqovi fil-popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' inqas minn 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Inaqovi hu għal użu orali biss. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma madwar l-istess ħin kuljum. M'għandux jiġi kkonsmat ikel sagħtejn qabel u sagħtejn wara li tiehu t-trattament sabiex tevita riskju għal nuqqas t'effikaċja (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jitkissru sabiex jiġi evitat kuntatt mal-ġilda jew ir-rilaxx ta' sustanza attiva fl-arja.

Inaqovi huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Għal ġestjoni xierqa u proċeduri ta' rimi ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddigh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mijelosuppressjoni

Mijelosuppressjoni fatali u serja tista' ssehh bit-trattament (ara sezzjoni 4.8)

L-għadd sħiħ taċ-ċelloli tad-demmi għandu jiġi miksub qabel il-bidu tat-trattament ta' kull ċiklu, u kif klinikament indikat biex jiġu monitorati r-rispons u t-tossiċità. Fatturi ta' żvilupp u terapiji antinfettivi għandhom jiġu monitorati għal trattament jew profilassi kif jixraq. Iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat u jitkompla bl-istess doża jew f'doża ridotta kif rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jiġu trattati skont dan,

Newtropsenja

Trattamenti t'appoġġ jinkludu l-ghoti ta' antibijotiċi profilattiċi u/jew appoġġ għall-fattur tal-iżvilupp (eż. G-CSF) għal newtropsenja skont l-linji gwida istituzzjonali. Għal sitwazzjonijiet fejn l-ghoti għandu jiġi ttardjat, ara sezzjoni 4.2.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Każijiet ta' mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*) (li jinkludi infiltrati pulmonari, pulmonite organizzata u fibrozi pulmonari) mingħajr sinjali ta' etoloġija infettiva ġew rapportati f'pazjenti li jirċievu decitabine ġol-vina. Pazjenti b'sintomi pulmonari li jitfaċċaw b'mod akut jew li jmorru għall-aġar għandhom jiġu assessjati bir-reqqa biex jiġi eskluż l-ILD. Jekk l-ILD jiġi kkonfermat, trattament xieraq għandu jiġi mibdi (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għadu ma ġiex stabbilit. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-ghoti tal-prodott mediċinali lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied u f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' indeboliment tal-fwied. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mwettqa qabel il-bidu ta' terapija, qabel kull ċiklu ta' trattament, u kif klinikament indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi għadu ma ġiex studjat. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-ghoti tal-prodott mediċinali lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$). Testijiet tal-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu mwettqa qabel il-bidu tat-terapija, qabel kull ċiklu ta' trattament, u kif klinikament indikat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Mard kardijaku

Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew mard kardijaku mhux klinikament stabbli ġew esklużi mill-istudji kliniċi u għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali f'dawn il-pazjenti ma ġewx stabbiliti. Każijiet ta' kardjomijopatija b'dikumpens kardijaku, f'xi każijiet reversibbli wara twaqqif tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew trattament korrettiv, ġew irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq b'decitabine li jingħata ġol-vina (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti, speċjalment daww bi storja ta' mard kardijaku, għandhom jiġu monitorati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Sindrome ta' differenzjar

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' differenzjar (magħruf ukoll bħala sindrome tal-aċidu retinojku) waqt il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq b'decitabine li ngħata ġol-vina (ara sezzjoni 4.8). Is-sindrome

ta' differenzjar jista' jkun fatali (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies trattament b'dożi għoljin ta' kortikosteroidi minn ġol-vini u monitoraġġ emodinamiku malli jitfaċċaw is-sintomi jew sinjali li jissuġġerixxu sindrome ta' differenzjar. Għandu jitqies it-twaqqif temporanju sakemm ikun hemm fejqan tas-sintomi u jekk jerga' jittkompla, hija rrakkomandata l-kawtela.

Għoti ta' antiemetiċi

Nawsja u remettar jistgħu jseħħu waqt it-trattament. L-għoti ta' terapija antiemetika standard qabel kull doża għandu jiġi kkonsidrat biex inaqqas in-nawsja u r-remettar.

Eċċipjenti

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' mediċini oħra fuq Inaqovi

Decitabine u cedazuridine mhumix sottostrati jew impedituri għaċ-ċitokroma P450 (CYP450); għalhekk interazzjonijiet ma' impedituri jew indutturi ta' CYP mhumix mistennija.

Impedituri ta' cytidine deaminase

Peress li decitabine huwa sottostrat għall-enzima ta' cytidine deaminase (CDA), li timmetabolizza decitabine li tirriżulta fl-għamla deaminata inattiva, prodotti mediċinali oħrajn li jimpedixxu s-CDA għandhom jiġu evitati, peress li l-għoti fl-istess waqt jista' jirriżulta f'esponiment oġġla għal decitabine.

Effetti ta' Inaqovi fuq prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali metabolizzati b'cytidine deaminase

Cedazuridine huwa impeditur ta' CDA u b'hekk iżid l-esponiment ta' decitabine wara l-għoti mill-ħalq. L-għoti flimkien ta' Inaqovi ma' prodotti mediċinali metabolizzati b'CDA (i.e., cytarabine, gemcitabine, azacitidine) jista' jirriżulta f'esponiment sistematiku oġġla b'potenzjal għal tossiċità oġġla ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-għoti fl-istess waqt ta' Inaqovi ma' prodotti mediċinali metabolizzati prinċipalment b'CDA għandu jiġi evitat.

Ikkel

L-esponiment globali ta' decitabine ġie muri li jitnaqqas meta decitabine jingħata ma' ikla b'ħafna kaloriji u b'ħafna xaħam (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minħabba l-possibbiltà ġenotossika ta' decitabine (ara sezzjoni 5.3), nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw li johorġu tqal waqt li jkun qed jiġu trattati b'Inaqovi u għal 6 xhur wara t-tmiem tat-trattament. L-irġiel għandhom jużaw miżuri effettivi ta'

kontraċezzjoni u għandhom jiġu mwissija biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jieħdu Inaqovi, u għal 3 xhur wara li jtemmu l-kura (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' decitabine u cedazuridine ma' kontraċettivi ormonali ma ġiex studjat.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' decitabine u cedazuridine f'nisa tqal.

Minn riżultati ta' tossiċità embrijo-fetali li saru fuq l-animali (ara sezzjoni 5.3), Inaqovi jista' jagħmel hsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal.

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Inaqovi mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi. Għandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jista' jkollhom it-tfal qabel jinbeda t-trattament. Jekk Inaqovi jintuża waqt it-tqala, jew jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi mgħarrfa dwar il-periklu li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk decitabine, cedazuridine, jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Inaqovi hu kontraindikant waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' decitabine u cedazuridine fuq il-fertilità tal-bniedem. Tossiċità fl-ovarji u t-testikoli, li jinkludu mutageniċità, ġiet osservata fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta fil-ġrieden. Minħabba l-possibbiltà ta' infertilità bħala konsegwenza ta' terapija, l-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma u pazjenti nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwar il-krijopreservazzjoni tal-ooċiti qabel il-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 5.3). Qabel jinbeda t-trattament jew tiġi ppjanata tqala, ikkonsidra l-gwida t'hawn fuq (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Inaqovi għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jista' jkollhom effetti mhux mixtieqa bħal anemija waqt it-trattament. Għalhekk kawtela għandha tiġi osservata meta ssuq vettura jew thaddem l-inġenji.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' Inaqovi ġiet valutata fi studju wieħed ta' Fazi 3 (ASTX727-02-EU) meta 80 pazjent b'AML irċewew il-prodott mediċinali. Il-profil tas-sigurtà globali għal Inaqovi ġie deskritt hawn isfel u jirrifletti wkoll il-profil tas-sigurtà magħruf għal decitabine li jingħata għol-vina.

Fost it-80 pazjent li rċevew trattament, l-aktar reazzjoni avversa komuni ($\geq 20\%$) kienet tinkludi tromboċitopenija ta' Grad ≥ 3 .

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji ($\geq 20\%$) kienu newtrogenija bid-deni u pulmonite.

Kien hemm 24% tal-pazjenti li mietu waqt it-trattament. L-aktar reazzjonijiet frekwenti li rriżultaw f'mewt kienu jinkludu pulmonite (8%), sepsis (3%) u emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali fl-ambjent ta' tromboċitopenija (3%).

Twaqqif permanenti seħħ f'14% tal-pazjenti waqt li kienu fuq trattament. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li rriżultat f'waqfien permanenti kienet pulmonite (5%).

Il-waqfien tat-trattament u tnaqqis fid-doża seħħ fi 48% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li tirriżulta f'waqfien mit-trattament u tnaqqis fid-doża kienet mijelosuppressjoni li seħħet f'19% tal-pazjenti ($n = 15$) (newtrogenija [13%, $n = 10$] newtrogenija bid-deni [5%, $n = 4$], u tromboċitopenija [3%, $n = 2$]). Il-pulmonite bħala reazzjoni avversa wasslet għal waqfien fit-trattament u tnaqqis fid-doża f'5% tal-pazjenti.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' reazzjonijiet avversi hija prinċipalment bażata fuq l-esperjenza b'Dacogen f'pazjenti b'AML. Is-sigurtà ta' Inaqovi f'pazjenti adulti ġiet evalwata f'popolazzjoni tas-sigurtà li kienet tinkludi pazjenti b'AML minn studju wieħed ta' Fazi 3 (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Fost it-80 pazjent li rċevew Inaqovi, 38% kienu esposti għal 6 xhur jew aktar u 6% kienu esposti għal aktar minn sena.

Tabella 2 telenka reazzjonijiet avversi għall-medicina marbuta ma' Inaqovi ($N = 80$), jew li kienu assoċjati ma' decitabine li jingħata għol-vina, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, *system organ class*) f'MedDRA. Fi hdan kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma gradati skont il-frekwenza, u mbagħad preżentati b'dawk l-iktar serji l-ewwel. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa għall-medicina hija mfissra bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi għall-medicina osservati b'Inaqovi jew b'terapija għol-vini ta' decitabine f'pazjenti b'AML

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA ^a	AML ($N = 80$)			
		Il-Gradi kollha ta' CTCAE		CTCAE Grad 3-4	
		%	Frekwenza	%	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Kull infezzjoni oħra (virali, batterika, fungali) ^b	50.0	Komuni hafna	25.0	Komuni hafna
	Pulmonite ^c	23.8	Komuni hafna	18.8	Komuni hafna
	Sepsis ^d	10.0	Komuni hafna	6.3	Komuni
	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^e	17.5	Komuni hafna	2.5	Komuni

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA ^a	AML (N = 80)			
		Il-Gradi kollha ta' CTCAE		CTCAE Grad 3-4	
		%	Frekwenza	%	Frekwenza
	Sinożite (li tinkludi dik fungali ^f u batterika ^g)	2.5	Komuni	2.5	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Lewkopenija ^h	81.3	Komuni hafna	67.5	Komuni hafna
	Tromboċitopenija ^{h,i}	73.8	Komuni hafna	67.5	Komuni hafna
	Anemija ^h	67.5	Komuni hafna	60.0	Komuni hafna
	Newtopenija ^{h,j}	41.8	Komuni hafna	41.8	Komuni hafna
	Newtopenija bid-deni	28.8	Komuni hafna	26.3	Komuni hafna
	Panċitopenija ^k	Mhux magħruf	Mhux komuni ^k	Mhux magħruf	Mhux komuni ^k
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Sindrome ta' differenzjar ^l	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija ^{h,m}	61.1	Komuni hafna	4.2	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigħ ta' ras ⁿ	2.5	Komuni	Mhux magħruf	Komuni ⁿ
Disturbi fil-qalb	Kardjomijopatija ^o	Mhux magħruf	Mhux komuni	Mhux magħruf	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi ⁿ	6.3	Komuni	Mhux magħruf	Komuni ⁿ
	Mard tal-interstizju tal-pulmun ^l	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite ^p	10.0	Komuni hafna	1.3	Komuni
	Nawsja ^q	21.3	Komuni hafna	Mhux magħruf	Mhux komuni ^q
	Dijarea ^r	13.8	Komuni hafna	Mhux magħruf	Komuni ^r
	Rimettar ^r	12.5	Komuni hafna	Mhux magħruf	Komuni ^r
	Kolite newtopenika ^s	1.3	Komuni	1.3	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartate aminotransferase ^{h,t}	30.6	Komuni hafna	2.8	Komuni
	Żieda fl-alanine aminotransferase ^{h,u}	28.8	Komuni hafna	2.7	Komuni
	Żieda fl-alkaline phosphatase ^{h,v}	43.7	Komuni hafna	0	Mhux applikabbli

SOC ta' MedDRA	Terminu MedDRA ^a	AML (N = 80)			
		Il-Gradi kollha ta' CTCAE		CTCAE Grad 3-4	
		%	Frekwenza	%	Frekwenza
	Żieda fil-bilirubina ^{h,w,q}	23.3	Komuni ħafna	Mhux magħruf	Mhux komuni ^f
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Dermatoži newtrofilika akuta bid-deni (sindrome ta' Sweet) ^x	Mhux magħruf	Mhux komuni ^x	Mhux applikabbli ^y	Mhux applikabbli ^y
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni ^z	23.8	Komuni ħafna	1.3	Komuni

^a Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa għall-medicina hi bażata fuq il-konvenzjoni CIOMS III

^b Termini raggruppati jinkludu axxess anali, infezzjoni anorettali, batteremija, ċellulite, ċellulite bi staphylococcus, infezzjoni bil-virus corona, test pożittiv għall-coronavirus, batteremija enterokokkali, enterokolite virali, eritema, batteremija eskerikjali, follikulite, furunklu, nefħa gēngivali, infezzjoni bil-virus tal-herpes, infezzjoni, batteremija bi klebsiella, kongestjoni nażali, nażofaringitē, kandidjaži orali, herpes orali, kandidjaži orofaringēali, otite esterna, perijodontite, faringitē, poliserositē, batteremija psewdomonali, batteremija stafilokokkali, infezzjoni stafilokokkali, batteremija streptokokkali, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni tal-ġilda, axxess tas-sinna, infezzjoni tas-sniēn, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq, infezzjoni bil-virus varicella zoster

^c Termini raggruppati jinkludu bronkite, pulmonite

^d Termini raggruppati jinkludu sepsis, xokk settiku, Candida sistemika, urosepsis

^e Termini raggruppati jinkludu batterurja, ċistite, disurja, infezzjoni tal-passaġġ urinarju b'escherichia, infezzjoni tal-passaġġ urinarju, infezzjoni enterokokkali tal-passaġġ urinarju

^f Termini raggruppati jinkludu sinusite aspergillus, Sinusite fungali

^g Sinožite batterika ma ġietx osservata fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu sinožite (organizmu mhux speċifikat) kienet osservata fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza komuni (3%, 1%)

^h Abbaži ta' valuri tal-laboratorju

ⁱ It-tromboċitopenija tista' twassal għal fsada u reazzjonijiet emorraġiċi li jistgħu jkunu fatali

^j Tnaqqis fin-newtrofilu (n = 79)

^k Panċitopenija, li tinkludi każijiet fatali, ma ġietx osservata fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienet osservata fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza mhux komuni (< 1%)

^l Is-sindrome ta' differenzar u mard tal-interstizzju tal-pulmun ma kinux osservati fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienu osservati fil-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq bl-użu ta' decitabine ġol-vini.

^m Iperglicēmija (n = 72)

ⁿ Uġiħ ta' ras u epistassi ta' Grad 3-4, ma kinux osservati fil-prova klinika b'Inaqovi, madankollu kienu osservati fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza komuni (1% u 2%)

^o Kardjomijopatiya ma kinetx osservata fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienet osservata fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza mhux komuni (< 1%)

^p Termini raggruppati jinkludu ulċera aftuża, glossite, skumdità orali, skumdità orofaringēali, uġiħ orofaringēali, stomatite, ulċerazzjoni fl-ilsien, uġiħ fis-sniēn

^q Nawjsja u żieda fil-bilirubina, ta' Grad 3-4, ma kinux osservati fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienu osservati fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza mhux komuni (< 1%)

^r Dijarea u rimettar, ta' Grad 3-4, ma kinux osservati fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienu osservati fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini bi frekwenza komuni (2% u 1%)

^s Ċeċite (li tinkludi każijiet fatali) ma kinetx osservata fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienet osservata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fi-suq bl-użu ta' decitabine ġol-vini.

^t Żieda fl-aspartate aminotransferase (n = 72)

^u Żieda fl-alanine aminotransferase (n = 73)

^v Żieda fl-alkaline phosphatase (n = 71)

^w Żieda fil-bilirubina (n = 73)

^x Dermatoži newtrofilika bid-deni akuta ma kinetx osservata fil-prova klinika b'Inaqovi, madanakollu kienet osservata fil-provi kliniċi b'decitabine ġol-vini (il-Gradi kollha) bi frekwenza mhux komuni (< 1%)

^y Mhux applikabbli (Grad 3-4): Reazzjoni avversa għall-medicina ma ġietx osservata la b'Inaqovi u lanqas b'decitabine ġol-vini la fil-provi kliniċi u lanqas wara t-tqegħid fis-suq.

^z Termini raggruppati jinkludu sirdat u deni

CTCAE= *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Każijiet Avversi)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina

L-aktar reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina komunement rapportati assoċjati mat-trattament kienu jinkludu lewkopenija, tromboċitopenija, anemija, newtopenija u newtopenija bid-deni. Dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma manifestazzjonijiet ta' mijelosuppressjoni u jistgħu jipprezentaw ruħhom bħala panċitopenija.

Emorraġija serja marbuta ma' reazzjonijiet avversi għall-medicina, bħal emorraġija gastrointestinali u emorraġija ċerebrali fil-kuntast ta' tromboċitopenija, ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament. L-emorraġija tista' ssehh wkoll fl-għajnejn, il-ġilda u l-membrani mukużi (ħalq u anorettali).

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina għandhom jiġu ġestiti b'monitoraġġ ta' rutina ta' CBCs u l-ghoti bikri ta' trattamenti t'appoġġ kif meħtieġ. Trattamenti t'appoġġ jinkludu l-ghoti ta' antibijotiċi profilattiċi u/jew appoġġ għall-fattur ta' żvilupp (eż. G-CSF) għal newtopenija u trasfużjonijiet għal anemija jew tromboċitopenija skont il-linji gwida tal-istituzzjoni. Għal sitwazzjonijiet fejn it-trattament irid jiġi ttardjat, ara sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet avversi għall-medicina marbuta ma' infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Reazzjonijiet avversi għall-medicina serji marbuta ma' infezzjonijiet, b'eżitu potenzjalment fatali, bħal xokk settiku, sepsis, pulmonite, u infezzjonijiet oħra (virali, batteriċi u fungali) ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament.

Disturbi gastrointestinali

Każijiet ta' eneterokolite, li jinkludu kolite newtopenika ġew rapportati waqt it-trattament. Enterokolite tista' twassal għal xokk settiku u tista' tkun assoċjata ma' eżitu fatali.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Każijiet ta' mard tal-interstizzju tal-pulmun (li jinkludi infiltrati pulmonari, pulmonite organizzata u fibrozi pulmonari) mingħajr sinjali ta' etjoloġija infettiva ġew rapportati f'pazjenti li rċewew decitabine ġol-vina.

Sindrome ta' differenzjar

Każijiet ta' sindrome ta' differenzjar (magħruf ukoll bħala s-sindrome ta' aċidu retinojku) ġew irrapportati f'pazjenti li rċewew decitabine ġol-vini. Is-sindrome ta' differenzjar jista' jkun fatali u s-sintomi u r-riżultati kliniċi jinkludu tbatija respiratorja, infiltrati pulmonari, deni, raxx, edema pulmonari, żieda ta' malajr fil-piż, effużjonijiet plewrali, effużjonijiet perikardjali, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi. Sindrome ta' differenzjar tista' ssehh bi jew mingħajr lewkoċitosi fl-istess waqt. Is-sindrome ta' tnixxija kapillari u koagulopatija jistgħu jsehhu wkoll (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

Mit-80 pazjent fl-istudji kliniċi li rċevew Inaqovi, 39% kienu iżgħar minn 75 sena, u 61% kellhom 75 sena jew aktar. Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà u l-effettività bejn pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar u pazjenti iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Doża eċċessiva tista' tikkaguna żieda fil-mijelosuppressjoni u infezzjonijiet marbuta man-newtropenija bħal pulmonite u sepsis.

Ġestjoni

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva bil-prodott mediċinali. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antimetaboliti, analogi tal-pirimidine; impeditur ta' cytidine deaminase; Kodiċi ATC: L01BC58.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Decitabine huwa impeditur metaboliku tan-nukleosidi li hu maħsub li jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu wara l-fosforilazzjoni u l-inkorporazzjoni diretta god-DNA u l-impediment ta' DNA methyltransferase, li jikkaguna ipometilazzjoni ta' DNA u differenzjar ċellulari u/jew apoptożi. L-ipometilazzjoni mqanqla b' decitabine f' ċelloli neoplastiċi tista' tirrestawra l-funzjoni normali tal-ġeni li huma kritiċi għall-kontroll tad-differenzjar u l-proliferazzjoni ċellulari. F' ċelloli li jinqasmu malajr, iċ-ċitotossicità ta' decitabine tista' wkoll tkun attribwita għall-formazzjoni ta' addotti kovalenti bejn id-DNA methyltransferase u decitabine inkorporat fid-DNA.

Cytidine deaminase (CDA) hija enzima li hi responsabbli għad-degradazzjoni tan-nukleosidi ta' cytidine, li jinkludu l-analogu ta' cytidine decitabine. Livelli għolja ta' CDA fil-passaġġ gastrointestinali u l-fwied jeqirdu malajr dawn in-nukleosidi u jipprojbixxu jew jirrestringu l-bijodisponibilità orali tagħhom. Cedazuridine jimpedixxi l-CDA. L-għoti orali ta' cedazuridine ma' decitabine jżid l-esponiment sistemiku ta' decitabine permezz ta' impediment tal-metaboliżmu tal-ewwel passaġġ ta' decitabine fl-imsaren u l-fwied b' CDA.

Effikaċja klinika u sigurtà

Inaqovi ġie valutat fi studju każwali, inkroċjat ta' 2 sekwenzi b'2 ċikli, ta' Fażi 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264) bit-tikketta tingharaf, li kien jinkludi pazjenti adulti b'AML *de novo* jew sekondarju, kif imfisser mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Sahha (WHO) li ma kinix kandidati għal kimoterapija ta' induzzjoni standard. Total ta' 89 pazjent ġew magħżula b'mod każwali 1:1 biex jirċievu Inaqovi (35 mg decitabane u 100 mg cedazuridine) b'mod orali f'Ċiklu 1 u decitabine (20 mg/m²) ġol-vina f'Ċiklu 2 (n = 44) jew is-sekwenza inversa (n = 45). Kemm Inaqovi u decitabine li jingħata ġol-vina ġew mogħtija darba kuljum fil-Jiem 1 għal 5 taċ-ċiklu ta' 28 jum. Mal-bidu ta' Ċiklu 3, il-pazjenti kollha rċevew Inaqovi b'mod orali darba kuljum fil-Jiem 1 għal 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sakemm il-mard ipprogrressa, il-mewt jew tossiċità mhix aċċettabbli. Tnejn mill-pazjenti magħżula b'mod każwali ma rċevew l-ebda trattament tal-istudju u ħmistax kienu trattati f'Ċiklu 1 biss 8 b'Inaqovi u 7 b'decitabine ġol-vini biss.

It-tul tat-trattament medjan kien ta' 5 xhur (firxa bejn 0 sa 18-il xahar).

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-marda huma murija f'Tabella 3.

Tabella 3: Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-marda (Fażi 3)

Karatteristika	Faži 3 Inaqovi (N = 89)
Età (snin)	
Medjan (min., mass.)	78 (61, 92)
Ġeneru (%)	
Raġel	54 (60.7)
Mara	35 (39.3)
Punteġġ ta' Prestazzjoni ECOG (%)	
0	36 (40.4)
1	53 (59.6)
Kategorija tal-Marda (%)	
AML <i>de novo</i>	57 (64.0)
AML Sekondarju	32 (36.0)
MDS	18 (20.2)
Disturb ematologiku preċedenti iehor	7 (7.9)
AML marbut mat-terapija	7 (7.9)
Terapija HMA minn Qabel (%)	
Azacitidine minn qabel	2 (2.2)
Dipendenza fuq it-Trasfużjoni^a (%)	
Dipendenza fuq it-trasfużjoni ta' RBC	37 (41.6)
Dipendenza fuq it-trasfużjoni ta' pjastrini	14 (15.7)

^a Imfisser bħala dokumentazzjoni ta' ≥ 2 unitajiet ta' trasfużjoni fi żmien 56 jum tal-ewwel jum tat-trattament tal-istudju.

AML=*acute myeloid leukaemia* (lewkimja mijelojdi akuta); ECOG=*Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupp tal-Onkologija ta' Kooperazzjoni tal-Lvant); HMA=*hypomethylating agent* (aġent ipometilanti); MDS=*myelodysplastic syndrome* (sindrome mijelodisplastiku); RBC=*red blood cell* (ċelloli ħmor tad-demm).

Il-kejl tal-eżitu primarju tal-istudju ta' Fażi 3 kien AUC ta' decitabine kumulattiv ta' 5 ijiem bejn Inaqovi u decitabine li jingħata ġol-vina. Inaqovi kiseb esponimenti t'AUC_{0-24 h} ekwivalenti għal infużjoni ġol-vini ta' decitabine f'20mg/m² (ara sezzjoni 5.2).

Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu rispons komplut (CR, *complete response*) u r-rata ta' konverżjoni minn dipendenza fuq it-trasfużjoni għal indipendenza mit-trasfużjoni. Is-sommarji deskrittivi tal-effikaċja huma murija f' Tabella 4.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'AML fl-istudju ASTX727-02-EU AML (Fażi 3)

Punti aħharin tal-effikaċja	Inaqovi (N = 89)
Rispons komplut (%) [95% CI]	21 [13.4, 31.3]
Tul medjan ta' CR* - xhur [95% CI]	5.8 [3.3, NE]
Żmien medjan għal CR - xhur [firxa]	3.0 [1.8, 7.4]
Rispons globali† (%) [95% CI]	32 [22.0, 42.2]

* Mill-bidu tar-Rispons Komplut sar-rikaduta jew il-mewt

† Ir-Rispons Globali kien jinkludi pazjenti bl-aħjar rispons għal CR, CRi, u PR

CI=*confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); CR=*complete response* (rispons komplut); NE=*not evaluable* (mhux valutabbli); OR=*overall response* (rispons globali); PR=*partial response* (rispons parzjali).

Pazjent kien ikkonsidrat indipendenti mit-trasfużjoni jekk il-pazjent ma kellux bżonn la trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem u lanqas tal-pjastrini wara t-trattament għal ≥ 56 gurnata konsekuttivi. Fost total ta' 41 pazjent (minn 87 pazjent ittrattati) li kienu dipendenti fuq jew trasfużjoni ta' RBC u/jew ta' pjastrini fil-linja bażi, 14 (34%) saru indipendenti minn trasfużjonijiet ta' RBC jew pjastrini waqt kull perijodu ta' 56 jum wara l-linja bażi. Mis-46 pazjent li kienu indipendenti kemm ta' trasfużjonijiet ta' RBC kif ukoll ta' pjastrini fil-linja bażi, 12 (26%) baqgħu indipendenti mit-trasfużjoni tul kull perijodu ta' wara l-linja bażi ta' 56 jum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Inaqovi f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika⁷ AML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi (PK, *pharmacokinetic parameters*) ta' decitabine u cedazuridine kienu studjati wara l-ghoti ta' Inaqovi fid-doża rakkomandata f'pazjenti b'sindrome mijelodisplastiku (MDS, *myelodysplastic syndrome*), lewkimja mijelomonocistika kronika (CMML, *chronic myelomonocystic leukaemia*), u AML.

Esponimenti t'AUC ta' decitabine ekwivalenti għal daww milhuqa b'infużjoni ġol-vini ta' decitabine f'20 mg/m² kienu milhuqa bid-doża rakkomandata ta' Inaqovi għal 5 ijiem konsekuttivi. Il-proporzjon medju ġeometriku (GMR, *geometric mean ratio*) tal-AUC_{0-24 h} totali ta' decitabine fuq 5 ijiem bejn Inaqovi u decitabine ġol-vina kien 99% għal pazjenti b'MDS/CMML u 100% għal pazjenti b'AML (intervall ta' kunfidenza ta' 90% [CI, *confidence interval*] 93%, 106% u 91%, 109% għal MDS/CMML u AML, rispettivament).

Fl-istat fiss (miksub bit-tieni doża), il-konċentrazzjonijiet fil-plażma li tiċċirkola kienu tipikament 1.8 darbiet u 1.1 darba l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' Jum 1 għal decitabine u cedazuridine, rispettivament.

Fil-popolazzjoni ta' MDS (l-oghla numru ta' individwi disponibbli; *data* mill-AML kienet simili, il-medja ta' decitabine (% tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV]) l-esponiment AUC_{0-24 h} fl-istat fiss kien 189 (55%) ng×h/mL u C_{max} kien 145 (55%) ng/mL, rispettivament. L-esponiment AUC_{0-24 h} medju ta' cedazuridine fl-istat fiss (Jum 2) kien 3 290 (45%) ng×h/mL u C_{max} kien 349 (49%) ng/mL.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali ta' Inaqovi, il-hin medjan sal-oghla konċentrazzjoni (T_{max}) fi stat fiss kien ta' 3 sigħat (firxa: 0.5 sa 7.9) għal cedazuridine u siegħa (firxa: 0.3 sa 3) għal decitabine. L-ghoti fl-istess hin ta' cedazuridine żied il-bijodisponibilità relattiva orali ta' decitabine biex jintlaħqu l-esponimenti AUC sistemiċi osservati f' decitabine orali. Il-bijodisponibilità ta' cedazuridine kienet ta' 20.7% (firxa: 12.7% sa 25.6%).

Fi studju inkroċjat bl-effett tal-ikel li sar fuq 16-il pazjent, l-ghoti tal-prodott mediċinali ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam u kaloriji naqqas l-esponiment globali ta' decitabine (AUC) b'madwar 40% u C_{max} b'54%. Il-hin sal-konċentrazzjoni massima ta' cedazuridine (t_{mass}) kien kemmxejn ttardjat imma l-esponiment sistemiku tiegħu ma kienx affettwat b'mod sinjifikanti bl-ikla.

Distribuzzjoni

Decitabine

Decitabine huwa madwar 5% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro*. Il-medja ġeometrika (CV%) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni fl-istat fiss hija ta' 417 L (54%).

Cedazuridine

Cedazuridine huwa madwar 35% marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro*. Il-medja ġeometrika (CV%) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni għal cedazuridine hija ta' 296 L (51%).

Bijotrasformazzjoni

Decitabine

Decitabine huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' deaminazzjoni b'cytidine deaminases kif ukoll id-degradazzjoni fiżjokimika f'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi.

Cedazuridine

Ir-rotta metabolika prinċipali għal cedazuridine hija b'konverżjoni għall-epimer tiegħu permezz ta' konverżjoni fiżjokimika fl-assorbiment minn qabel fil-passaġġ gastrointestinali.

Eliminazzjoni

Decitabine

Wara doża orali waħda ta' Inaqovi, il-half-life ($t_{1/2}$) ta' eliminazzjoni terminali (CV%) medja ta' decitabine kienet ta' 1.2 (23%) sigħat. It-tneħħija orali apparenti (CL/F) kienet ta' 197 L/h fl-istat fiss. Ir-rotta ewlenija ta' eliminazzjoni għal decitabine hija metabolika/id-degradazzjoni. Il-metaboliti u l-prodotti ta' degradazzjoni huma eliminati prinċipalment mill-kliewi.

Cedazuridine

Wara doża orali waħda ta' Inaqovi, il- $t_{1/2}$ (CV%) medja ta' cedazuridine kienet ta' 6.3 (18%) sigħat. It-tneħħija orali apparenti medja (CL/F) kienet ta' 25.6 (159%) L/h fl-istat fiss.

Iż-żewġ rotot ta' eliminazzjoni ewlenin ta' cedazuridine huma l-eliminazzjoni mill-kliwi bħala l-medicina originali u l-konverżjoni għall-epimer tiegħu (li mbagħad huwa eliminat mill-kliwi). Wara doża orali wahda ta' 100 mg cedazuridine radjotikkettat, 46% (17.1 mhux mibdul) tad-doża amministrata kienet irkuprata fl-awrina u 51% kienet irkuprata fl-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Żieda approssimattiva proporzjonali mad-doża fl-ogħla konċentrazzjonijiet (C_{max}) u AUC fuq l-intervall ta' dożaġġ kienet osservata għal decitabine fuq il-firxa tad-doži minn 20 mg sa 40 mg flimkien ma' 100 mg cedazuridine.

L-esponiment għal cedazuridine fuq il-firxa tad-doži evalwati minn 40 mg sa 100 mg darba kuljum kien proporzjonali għad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

L-eż, is-sess, il-piż tal-ġisem, u l-erja superficjali tal-ġisem kelliomx effett klinikament rilevanti fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' decitabine jew cedazuridine wara dożaġġ b'Inaqovi.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetiċi ta' decitabine u cedazuridine ma ġewx studjati formalment f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi. Pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (N = 65), kif ukoll indeboliment hafif (N = 129) u moderat (N = 103) kienu inklużi fl-istudji kliniċi. L-indeboliment tal-kliwi jżid l-esponiment ta' cedazuridine (peress li l-eliminazzjoni mill-kliwi tal-medicina originali huwa passagġ t'eliminazzjoni ewleni) u potenzjalment iżid ukoll l-esponiment ta' decitabine (minhabba l-impediment ta' decitabine ikkaġunat b'esponiment ogħla ta' cedazuridine). Decitabine huwa prinċipalment metabolizzat u mhux eliminat mill-kliwi bħala medicina mhux mibdula. Ġew inklużi tliet pazjenti biss b'indeboliment sever tal-kliwi u ma ġie inkluż l-ebda pazjent b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju. Ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Indeboliment tal-fwied

Il-PK ta' decitabine u cedazuridine ma kinux studjati formalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Kienu ftit hafna l-pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied li kienu inklużi fl-istudji kliniċi. Effetti kbar ta' indeboliment tal-fwied fuq l-esponiment ta' decitabine jew cedazuridine mhux mistennija peress li cedazuridine mhuwiex metabolizzat mill-fwied u decitabine huwa metabolizzat b'cytidine deaminase, li hi preżenti f'diversi tessuti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġeniċità, mutaġenesi u indeboliment tal-fertilità

Studji dwar il-karċinoġeniċità b'decitabine, cedazuridine, jew il-kombinazzjoni tagħhom ma twettqux.

Decitabine kien mutageniku fi studji *in vitro* u *in vivo* Decitabine żied il-frekwenza ta' mutazzjonijiet f'ċelloli ta' limfoma tal-ġurdien L5178Y u kienu prodotti mutazzjonijiet f'*Escherichia coli* lac-I transgene f'DNA koloniku ta' ġrieden trattati b'decitabine. Decitabine kkaġuna arrangamenti kromosomali mill-ġdid f'larvi ta' dubbien tal-frott.

Cedazuridine kien mutageniku fl-assaġġ ta' mutazzjoni batterika inversa (assaġġ ta' Ames) u kien ġenotossiku fl-istudju tal-aberazzjoni kromosomali *in vitro* bl-użu ta' limfoċiti umani. Cedazuridine kien

negattiv għall-istima ta' ġenotossicità fi tliet studji *in vivo* li kienu jinkludu l-mikronukleju tal-ġurdien, assaġġ ta' Comet u l-assaġġ tal-Pig-A.

Studji ta' tossicità fuq il-fertilità u minn doži ripetuti fl-annimali wera eżiti avversi fuq il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità.

Fi ġrieden rġiel li nġhataw injezzjonijiet intraperitoneali ta' decitabine ta' 0.15, 0.3 jew 0.45 mg/m² (madwar 0.3% sa 1% id-doża klinikament rakkomandata) 3 darbiet fil-ġimgħa għal 7 ġimgħat, il-piż testikolari naqas, ġiet osservata istoloġija anormali, u nstab tnaqqis sinjifikanti fl-għadd ta' sperma b'doži ta' ≥ 0.3 mg/m². F'nisa mġhammin ma' rġiel dożati b'decitabine ta' ≥ 0.3 mg/m², ir-rata ta' tqala naqset u t-telf ta' qabel l-impjantazzjoni kien oġhla b'mod sinjifikanti.

Decitabine kien mogħti mill-ħalq lil ġrieden rġiel f'doži ta' 0.75, 2.5 jew 7.5 mg/kg/jum f'ċikli ta' 5 ijiem bih/23 jum mingħajru għal total ta' 90 jum. Piżijiet baxxi ta' testikoli u epididimu, istoloġija anormali, u tnaqqis fl-għadd ta' sperma kienu osservati f'doži ta' 0.75 mg/kg (madwar ≥ 3 darbiet l-esponiment f'pazjenti fid-doża klinikament rakkomandata abbażi tal-AUC).

Cedazuridine kien mogħti mill-ħalq lil ġrieden irġiel u nisa f'doži ta' 100, 300, jew 1 000 mg/kg/jum f'ċikli ta' 7 ijiem bih/21 jum mingħajru għal total ta' 91 jum. Reazzjonijiet avversi li kienu jinkludu istoloġija anormali fit-testikoli, l-epididimu, u l-ovarji, kif ukoll għadd imnaqqas ta' sperma kienu osservati fid-doża ta' 1 000 mg/kg (madwar 108 darbiet l-esponiment f'pazjenti fid-doża klinika rakkomandata). Dawn ir-riżultati wrew evidenza ta' reversibilità wara 3 ġimgħat mingħajr doża mogħtija.

Effetti teratoġeniċi

Evidenza mil-letteratura medika tindika li decitabine għandu potenzjal karċinogeniku. Id-*data* disponibbli minn studji *in vitro* u *in vivo* jipprovdu evidenza suffiċjenti li decitabine fih potenzjal ġenotossiku. *Data* mil-letteratura medika tindika wkoll li decitabine għandu effetti avversi fl-aspetti kollha taċ-ċiklu riproduttiv, li jinkludi l-fertilità, l-iżvilupp embrijofetali u l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' diversi ċikli f'firien u fniek kienu jindikaw li t-tossicità primarja kienet mijelosuppressjoni, li tinkludi effetti fuq il-mudullun, li kienu reversibbli mal-waqfien tat-trattament. Tossicità gastrointestinali kienet osservata wkoll u fl-irġiel l-atrofija testikolari ma kinitx reversibbli fil-perijodi ta' rkupru skedat.

L-ġhoti ta' decitabine lil firien tat-twelid/ġovanili wera profil ta' tossicità ġenerali komparabbli bħal fil-firien akbar fl-eżi. L-iżvilupp newrokomportamentali u l-kapaċità riproduttiva ma ġewx affettwati meta firien tat-twelid/ġovanili ġew ittrattati f'livelli ta' doża li jqanqlu l-mijelosuppressjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E466)
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate (E572)

Il-kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/Aluminju b'dessikant laminat (3 saffi t'aluminju-plastik li jifforma fil-kessa).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Immaniġġar sikur ta' Inaqovi pilloli miksija b'rita

L-immaniġġar tal-pilloli miksija b'rita ta' Inaqovi għandu jsegwi l-linji gwida għall-immaniġġar ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi skont ir-rakkomandazzjoni lokali u/jew ir-regolamenti prevalenti.

Kemm-il darba li l-kisja ta' barra tal-pillola tkun intatta, mhemmx riskju fl-immaniġġar tal-pilloli miksija b'rita ta' Inaqovi.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Inaqovi m'għandhomx jitfarrku jew jinqasmu.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jiġi meqrud b'konformità mar-rekwiżiti rilevanti lokali rigward ir-rimi ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1756/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

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

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Inaqovi 35 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
decitabine/cedazuridine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 35 mg decitabine u 100 mg cedazuridine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
5 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ibla' l-pilloli shaħ. M'għandekx tomghod, tfarrak jew tkisser il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1756/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Inaqovi 35 mg/100 mg pilloli
decitabine/cedazuridine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Inaqovi 35 mg/100 mg pilloli miksija b'rita decitabina/cedazuridine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Inaqovi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Inaqovi
3. Kif għandek tiehu Inaqovi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Inaqovi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Inaqovi u għalxiex jintuża

X'inhum Inaqovi

Inaqovi huwa mediċina tal-kanċer. Fih is-sustanzi attivi decitabine u cedazuridine.

Għal xiex jintuża Inaqovi

Inaqovi jintuża wahdu biex jittratta lewkemija mijelojdi akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) fl-adulti, meta l-kimoterapija mhix kkonsiderata xierqa. Inti ser tingħata Inaqovi meta tiġi dijanjostikat għall-ewwel darba li għandek AML.

AML huwa tip ta' kanċer li jaffettwa ċ-ċelloli bojod tad-demem li jissejhu ċelloli mijelojde. F'AML, iċ-ċelloli mijelojde jimmultiplikaw malajr u jiżviluppaw malajr fil-mudullun u d-demem.

Kif jaġixxi Inaqovi

Inaqovi fih żewġ sustanzi attivi li jaġixxu b'modi differenti. Decitabine jaġixxi billi jwaqqaf iċ-ċelloli tal-kanċer milli jiżviluppaw. Huwa wkoll joqtol iċ-ċelloli tal-kanċer. Cedazuridine ma jaffettwax iċ-ċelloli tal-kanċer direttament, imma jimpedixxi d-diżintegrazzjoni ta' decitabine. Dan iżid l-ammont ta' decitabine li jkun disponibbli fil-ġisem, u għalhekk jgħin biex iżid l-effetti ta' decitabine.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Inaqovi

Tihux Inaqovi

- jekk inti allergiku għal decitabine jew cedazuridine, jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda' (ara sezzjoni 2, Treddigh).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Inaqovi jekk:

- għandek problemi pulmonari
- għandek problemi fil-fwied
- għandek problemi fil-kliewi
- għandek problemi fil-qalb

Mijelosuppressjoni u s-'sindrome ta' differenzjar'

Inaqovi jista' jikkaguna mijelosuppressjoni serja (kundizzjoni li fiha l-mudullun ma jistax jagħmel biżżejjed ċelloli tad-demmi), jew reazzjoni immuni serja li tissejjaħ is-'sindrome ta' differenzjar'. It-tnejn jistgħu jkunu fatali.

Fittex attenzjoni medika urgenti jekk tinduna b'xi sinjali jew sintomi (għal sintomi ara sezzjoni 4).

Mard kardjovaskulari

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek storja ta' problemi fil-qalb sabiex tkun tista' tiġi monitorat għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Testijiet tad-demmi

Ser ikollok testijiet tad-demmi waqt li tkun fuq it-trattament. Dawn ser isiru qabel ma tibda it-trattament b'Inaqovi, fil-bidu ta' kull ciklu ta' trattament jew jekk tinduna b'xi sinjali u sintomi ta' mijelosuppressjoni. Dawn it-testijiet ser jivverifikaw jekk:

- għandekx biżżejjed ċelloli tad-demmi, u
- jekk il-fwied u l-kliewi hux qed jaħdmu sew

It-tabib tiegħek jista' jibdel jew jittardja d-doża tiegħek ta' Inaqovi. It-tabib jista' wkoll jagħtik medicini biex jgħinuk tevita l-infezzjonijiet.

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-18-il sena m'għandhomx jingħataw Inaqovi. Il-medicina ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' etajiet.

Medicini ohra u Inaqovi

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra qabel ma tibda t-trattament b'Inaqovi. Inaqovi jista' jaffettwa l-mod kif xi medicini jaħdmu, speċjalment jekk qed tiehu l-medicini li ġejjin biex tittratta:

- il-kanċer, bħal cytarabine, gemcitabine jew azacitidine

Tqala, kontraċezzjoni, treddigh u fertilità

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tiehu Inaqovi waqt it-tqala = peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda. Jekk inti tista' tinqabad tqila, test tat-tqala hu rakkomandat qabel tibda t-trattament b'Inaqovi.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu jgħid li qed jgħidhom iżjed kontraċettiv effettiv kemm waqt it-trattament b'Inaqovi, u għal 6 xhur wara li jkunu kienet l-aħħar doża ta' Inaqovi.

Irgħiel b'partners nisa li jistgħu jgħid li qed jgħidhom iżjed kontraċettiv effettiv kemm waqt it-trattament b'Inaqovi, u għal 3 xhur wara l-aħħar doża.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi l-aktar effettivi ta' kontraċezzjoni.

Treddiġh

M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Inaqovi. Dan minhabba li għadu mhux magħruf jekk Inaqovi jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jekk dan jistax jikkaguna ħsara lit-tarbija tiegħek.

Fertilità fl-irgħiel u fin-nisa

Inaqovi jista' jaffettwa l-fertilità. Mhux magħruf jekk l-effett fuq il-fertilità hu permanenti. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina jekk għandek xi tħassib, jew tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek jew tiffriża l-bajd tiegħek qabel tibda t-trattament.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Inaqovi jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew li tuża l-għodda jew l-inġenji. Jekk tħossok għajjen jew stordut wara li tiegħu Inaqovi, m'għandekx issuq jew tuża għodda jew inġenji sakemm tħossok aħjar.

Inaqovi fih il-lactose u s-sodium

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Inaqovi

Din il-medicina ser tkun ordnata lilek minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini li jaġixxu kontra l-kanċer. Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem f'ċiklu ta' trattament. Dan hu segwit bi 23 jum mingħajr ma tiegħu din il-medicina. Kull ċiklu ta' trattament huwa ta' 28 jum.

- Ibla' l-pilloli tiegħek shaħ bl-ilma, f'madwar l-istess ħin kuljum.
- M'għandekx tomgħod, tfarrak jew tkisser il-pilloli tiegħek biex tevita l-kuntatt mal-ġilda jew it-trab tal-medicina fl-arja.
- Peress li t-tehid ta' Inaqovi mal-ikel jista' jnaqqas l-effettività tal-medicina, Inaqovi għandu jittiehed mingħajr ikel. Hu Inaqovi sagħtejn qabel jew sagħtejn wara kull ikla.

Normalment ser tiegħu Inaqovi għal mill-inqas 4 ċikli. It-tabib tiegħek ser iwettaq testijiet tad-demem regolari biex jivverifika kemm qed tirrispondi tajjeb għat-trattament. It-tabib tiegħek jista' jittardja d-doża tiegħek u jibdel l-għadd ta' ċikli, skont kif tirrispondi għat-trattament.

Jekk tirremetti

Jekk tirremetti wara li tiegħu doża, m'għandekx tiegħu doża addizzjonali dik il-gurnata. Hu d-doża li tmiss fl-istess ħin fil-gurnata li jmiss.

It-tabib tiegħek jista' jorndalek mediċina addizzjonali li għandek tiegħu qabel kull doża ta' Inaqovi biex tevita li tħossok mqalla' jew li jkollok tirremetti waqt it-trattament.

Jekk tiegħu Inaqovi aktar milli suppost

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f'mijelosuppressjoni, sepsis jew pulmonite (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli). Jekk tiegħu aktar Inaqovi milli suppost, fittex **attenzjoni medika minnufih**.

Jekk tinsa tiegħu Inaqovi

Jekk tinsa tiegħu doża fi żmien 12-il siegħa mill-hin li s-soltu tiegħu d-doża tiegħek, għandek tiegħu d-doża li ma tkunx ħadt kemm jista' jkun malajr u tkompli bl-iskeda normali ta' dożaġġ kuljum.

Jekk tinsa tiegħu doża bi 12-il siegħa jew aktar: Tihux doża u hu d-doża li jmiss fil-ġurnata ta' wara fl-istess hin. Estendi l-perijodu tad-dożaġġ b'ġurnata għal kull doża li tkun insejt tiegħu. Kun żgur li b'kollox tlesti 5 dozi ta' kuljum għal kull ciklu.

Jekk tiegħaf tiegħu Inaqovi

Jekk tiegħaf tiegħu din il-mediċina il-kanċer tiegħek għandu mnejn ma jibqax jiġi kontrollat aktar, u s-sintomi tiegħek mill-kanċer jerġgħu jseħħu. Għalhekk, għandek twaqqaf din il-mediċina biss jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar kif tiegħu din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinduna b'xi effetti sekondarji serji:

- **deni:** dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni kkaġunata minn livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (**komuni hafna** - jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- **uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs (bi jew mingħajr deni jew sogħla):** dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pulmonite (**komuni hafna** - jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) jew pulmuni infjammati (mard tal-interstizzju tal-pulmun (frekwenza mhux magħrufa).
- **emorraġija, li tinkludi demm fl-ippurgar jew fsada mill-imnieher jew titbenġel aktar faċilment:** dan jista' jkun sinjal ta' għadd baxx ta' ċelloli tad-demem (pjastrini u ċelloli ħomor tad-demem) (**komuni** - jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- **diffikultà biex tiċċaqtaq, titkellem, tifhem jew tara; uġiġh ta' ras sever f'daqqa, puplesija, tnemnim jew dgħufija fi kwalunkwe parti tal-ġisem:** dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emorraġija ġo rasek (**komuni** - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).
- **tħossok ser tistordi jew b'hass hażin, konfużjoni jew disorjentazzjoni, dgħufija, qtugħ ta' nifs, tnaqqis fl-awrina, dijarea, tqalligh/rimettar, deni, tertir jew tħoss hafna bard, ġilda umda jew tegħreq, jew sogħla:** dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' infezzjoni tad-demem (sepsis) (**komuni hafna** - jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- **deni, sogħla, diffikultà biex tiegħu n-nifs, raxx, tnaqqis fl-awrina, pressjoni baxxa (pressjoni baxxa tad-demem), nefha fid-dirgħajn jew fir-riġlejn u zieda ta' malajr fil-piż:** dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja (sindrome ta' differenzjar) (frekwenza mhux magħrufa).

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina

- infezzjoni kkaġunata minn batterji, viruses jew fungi
- livelli għoljin ta' glukosju fid-demm
- ulċeri tal-ħalq jew l-ilsien minhabba l-infjammazzjoni bl-uġiħ tar-rita tal-ħalq
- dijarea
- tqalligh u rimettar
- tibdil fir-riżultati ta' testijiet tal-fwied (żieda fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubina)

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni tas-sinuses
- uġiħ ta' ras
- imsaren infjammat (kolite newtrogenika)

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demm, iċ-ċelloli bojod tad-demm u l-pjastrini
- deni f'daqqa b'irqajja' ħomor jew ħomor fil-blu multipli bl-uġiħ, ġeneralment fid-dirgħajn, ir-riglejn, it-tronk, il-wieċ jew l-għonq. ('Dermatosi Newtrofilika bid-Deni Akuta' jew is-'Sindrome ta' Sweet')
- mard tal-muskolu tal-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Inaqovi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Inaqovi

- Is-sustanzi attivi huma decitabine u cedazuridine. Kull pillola fiha 35 mg decitabine u 100 mg cedazuridine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Inaqovi fih il-lactose u sodium, ara sezzjoni 2.
Il-qalba tal-pillola
lactose monohydrate, hypromellose (E464), croscarmellose sodium (E466), colloidal anhydrous silica, magnesium stearate (E572).
Kisja tar-rita
polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol (E1521), talc (E553b), iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Inaqovi u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Inaqovi huma ħomor, f'għamla ovali, imżaqquin fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 14 mm, mingħajr sinjali fuq naħa u mnaqqxa b'‘H35’ fuq in-naħa l-oħra.

Huma jiġu fornuti f'pakketti ta' folji li jkun fihom 5 pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
In-Netherlands

Manifattur

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

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

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka 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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.