

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inaqovi 35 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg decitabine en 100 mg cedazuridine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 306 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Rode, ovale biconvexe tablet met een diameter van 14 mm, egaal aan de ene kant en op de andere kant de inscriptie 'H35'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inaqovi is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met pas gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML), die niet in aanmerking komen voor standaard inductiechemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van therapieën tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis Inaqovi is eenmaal daags 1 tablet op dag 1 tot en met 5 van elke cyclus van 28 dagen.

De cycli worden elke 28 dagen herhaald. De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minimaal 4 cycli tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Het kan langer dan 4 cycli duren om een complete of partiële respons te bereiken.

- Vervanging door een intraveneus decitabine-product binnen een cyclus wordt niet aanbevolen.
- Premedicatie met standaard anti-emeticumtherapie voorafgaand aan elke dosis om misselijkheid en braken te voorkomen, dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

- Een uitstel of verlaging van de dosis per cyclus dient te worden overwogen voor patiënten die hematologische en niet-hematologische toxiciteiten ervaren (zie “Dosisaanpassingen”).

Gemiste of uitgebraakte dosis

- Als de patiënt binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen een dosis heeft gemist, moet de patiënt de gemiste dosis zo spoedig mogelijk innemen en doorgaan met het normale dagelijkse doseringsschema.
- Als de patiënt met 12 uur of langer een dosis heeft gemist, moet de patiënt wachten en de gemiste dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip innemen en daarna de doseringsperiode met één dag verlengen voor elke gemiste dosis om 5 dagelijkse doses voor elke cyclus te voltooiën.
- Als de patiënt na dosering braakt, dient er op die dag geen extra dosis te worden ingenomen. De volgende dosis moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen en de normale dagelijkse dosis moet worden hervat, zonder verlenging van de doseringsperiode.

Dosisaanpassingen

Hematologische bijwerkingen

De volgende cyclus moet worden uitgesteld indien het absolute aantal neutrofielen (ANC) lager is dan $1,0 \times 10^9/l$ en het aantal bloedplaatjes lager is dan $50 \times 10^9/l$ bij afwezigheid van actieve ziekte. Het volledig bloedbeeld (CBC) moet worden gecontroleerd tot het ANC $1,0 \times 10^9/l$ of hoger is en het aantal bloedplaatjes $50 \times 10^9/l$ of hoger is.

Bij afwezigheid van actieve ziekte:

- Als er binnen 2 weken na de laatste behandelingscyclus hematologisch herstel optreedt (ANC minstens $1,0 \times 10^9/l$ en aantal bloedplaatjes minstens $50 \times 10^9/l$), dient de behandeling met dezelfde dosis te worden voortgezet.
- Als er binnen 2 weken na de laatste behandelingscyclus geen hematologisch herstel optreedt (ANC minstens $1,0 \times 10^9/l$ en aantal bloedplaatjes minstens $50 \times 10^9/l$):
 - moet de behandeling nog eens 2 weken worden uitgesteld EN
 - moet de patiënt de behandeling met een verlaagde dosis op dag 1 tot en met 4 hervatten. Als myelosuppressie na dosisverlaging aanhoudt, moeten verdere dosisverlagingen worden overwogen in de volgorde zoals weergegeven in tabel 1.
 - moet de dosis in volgende cycli worden gehandhaafd of verhoogd voor zover klinisch aangewezen.

Patiënten dienen bij actieve ziekte met minimaal 4 cycli te worden behandeld.

Tabel 1: Aanbevolen dosisverlagingen voor myelosuppressie

Dosisverlaging	Dosis
Eerste	eenmaal daags 1 tablet op dag 1 tot en met 4
Tweede	eenmaal daags 1 tablet op dag 1 tot en met 3
Derde	eenmaal daags 1 tablet op dag 1, 3 en 5

Aanhoudende ernstige neutropenie en febriële neutropenie moeten behandeld worden met ondersteunende behandeling (zie rubriek 4.4).

Niet-hematologische bijwerkingen

Voor onderstaande niet-hematologische bijwerkingen moeten volgende behandelingscycli worden uitgesteld en bij verdwijning worden hervat in dezelfde of een verlaagde dosis:

- serumcreatinine 2 mg/dl of hoger
- serumbilirubine 2 keer de bovengrens van normaal (ULN) of hoger
- alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) 2 keer de ULN of hoger
- actieve of niet onder controle gebrachte infectie

Voor dosisaanpassingen voor alle andere bijwerkingen van graad 3 of hoger dienen de richtlijnen van de instelling te worden gevolgd.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn geen studies uitgevoerd. De noodzaak voor aanpassing van de dosis bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet nagegaan. Indien de leverfunctie verslechtert, dienen patiënten zorgvuldig te worden gemonitord (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $[CrCl] \geq 30$ ml/min/1,73 m²) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosis aanbevolen. Vanwege de mogelijkheid van verergerde bijwerkingen moeten patiënten met een matige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 30 tot 59 ml/min/1,73 m²) worden gemonitord. Inaqovi is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) of terminale nierziekte ($CrCl < 15$ ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Inaqovi bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Inaqovi is voor oraal gebruik. De tabletten moeten elke dag op ongeveer dezelfde tijd in hun geheel met water worden doorgeslikt. Om een risico op verminderde werkzaamheid te vermijden, mag er 2 uur voor en 2 uur na het innemen van het middel niet worden gegeten (zie rubriek 4.5).

De tabletten mogen niet worden fijngekauwd, vergruisd of gebroken om contact met de huid of vrijkomen van werkzame stof in de lucht te vermijden.

Inaqovi is een cytotoxisch geneesmiddel. Zie rubriek 6.6 voor de juiste hantering en verwijderingsprocedures.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Bij de behandeling kunnen fatale en ernstige myelosuppressie optreden (zie rubriek 4.8).

Alvorens de behandeling in te stellen, moet vóór elke cyclus en voor zover klinisch aangewezen het volledig bloedbeeld worden bepaald om de respons en toxiciteit te monitoren. Groeifactoren en anti-infectieuze therapieën moeten waar van toepassing voor behandeling of profylaxe worden toegediend. De volgende cyclus moet worden uitgesteld en met dezelfde of een verlaagde dosis, voor zover aanbevolen, worden hervat (zie rubriek 4.2 en 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van infectie en direct worden behandeld.

Neutropenie

Ondersteunende behandelingen zijn bijvoorbeeld toediening van profylactische antibiotica en/of ondersteuning met groeifactoren (bijvoorbeeld G-CSF) voor neutropenie volgens de institutionele richtlijnen. Voor situaties waarin de toediening moet worden uitgesteld, zie rubriek 4.2.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten die intraveneus decitabine kregen, zijn gevallen van interstitiële longziekte (ILD) (waaronder longinfiltraten, organiserende pneumonie en longfibrose) zonder tekenen van een infectieuze etiologie gemeld. Patiënten met een acuut begin of onverklaarde verergering van longsymptomen moeten zorgvuldig worden beoordeeld om ILD uit te sluiten. Indien ILD wordt bevestigd, moet er passende behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Bij toediening van dit geneesmiddel aan patiënten met een leverfunctiestoornis en aan patiënten bij wie klachten of symptomen van leverinsufficiëntie optreden, moet voorzichtigheid worden betracht. Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voordat de behandeling wordt gestart, voor elke behandelingscyclus en waar klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Bij toediening van het geneesmiddel aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] < 30 ml/min) moet voorzichtigheid worden betracht. Nierfunctietesten moeten uitgevoerd worden voordat de behandeling wordt gestart, voor elke behandelingscyclus en waar klinisch aangewezen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hartziekte

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig congestief hartfalen of een klinisch onstabiele hartziekte werden van de klinische studies uitgesloten. Daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel bij deze patiënten niet vastgesteld. In de postmarketingsetting met intraveneus decitabine zijn gevallen gemeld van hartspierziekte met hartdecompensatie, in sommige gevallen reversibel na stopzetting van de behandeling, verlaging van de dosis of correctieve behandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten, in het bijzonder degenen met een voorgeschiedenis van een hartziekte, moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van hartfalen.

Differentiatiesyndroom

In de postmarketingperiode zijn bij patiënten die intraveneus decitabine kregen gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) gemeld (zie rubriek 4.8). Differentiatiesyndroom kan fataal zijn (zie rubriek 4.8). Behandeling met hoge dosis intraveneuze corticosteroiden en hemodynamische monitoring moeten worden overwogen bij het eerste optreden van symptomen of klachten die wijzen op differentiatiesyndroom. De behandeling moet tijdelijk worden gestaakt tot de symptomen verdwijnen. Bij eventuele hervatting is voorzichtigheid geboden.

Toediening van anti-emetica

Tijdens de behandeling kunnen nausea en braken optreden. Toediening van standaard anti-emetikumtherapie voorafgaand aan elke dosis dient te worden overwogen om misselijkheid en braken te minimaliseren.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Inaqovi

Decitabine en cedazuridine zijn geen substraten of remmers van cytochroom P450 (CYP450), dus er worden geen interacties met CYP-remmers of -inductoren verwacht.

Cytidinedeaminase-remmers

Omdat decitabine een substraat is voor het enzym cytidinedeaminase (CDA), dat decitabine omzet in een inactieve gedeamineerde vorm, dienen andere geneesmiddelen die CDA remmen te worden vermeden, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde blootstelling aan decitabine.

Effect van Inaqovi op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die door cytidinedeaminase worden gemetaboliseerd

Cedazuridine is een remmer van CDA en verhoogt daardoor de blootstelling aan decitabine na orale toediening. Gelijktijdige toediening van Inaqovi met geneesmiddelen die door CDA worden gemetaboliseerd (d.w.z. cytarabine, gemcitabine, azacitidine) kan leiden tot verhoogde systemische blootstelling met een mogelijkheid van verhoogde toxiciteit van deze geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van Inaqovi met geneesmiddelen die primair door CDA worden gemetaboliseerd, dient te worden vermeden.

Voedsel

Er is aangetoond dat de totale blootstelling aan decitabine wordt verlaagd wanneer decitabine met een vetrijke, calorierijke maaltijd wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het mogelijke genotoxische effect van decitabine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve maatregelen voor anticonceptie toepassen en voorkomen dat ze zwanger worden terwijl ze met Inaqovi worden behandeld en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen dienen effectieve maatregelen voor anticonceptie toe te passen en het advies te krijgen geen kind te verwekken zolang ze Inaqovi toegediend krijgen en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van decitabine en cedazuridine met hormonale anticonceptiva is niet onderzocht.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van decitabine en cedazuridine bij zwangere vrouwen.

Op basis van de resultaten van embryofoetale toxiciteitsstudies bij dieren (zie rubriek 5.3) kan Inaqovi de foetus schaden wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Inaqovi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen. Bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt gestart. Als Inaqovi wordt gebruikt tijdens zwangerschap, of als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dient de patiënt te worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of decitabine, cedazuridine of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Inaqovi is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van decitabine en cedazuridine op de vruchtbaarheid bij de mens. In toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening bij muizen is toxiciteit voor de ovaria en testes waargenomen, waaronder mutageniteit. Vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling, dienen mannen advies in te winnen over het bewaren van sperma en dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden consultatie te vragen over cryopreservatie van oöcyten, voordat de behandeling wordt gestart. Neem het bovenstaande advies in overweging alvorens de behandeling te starten of een zwangerschap te plannen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Inaqovi heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze tijdens de behandeling last kunnen hebben van bijwerkingen zoals anemie. Daarom moeten ze voorzichtig zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Inaqovi werd geëvalueerd in één fase 3-studie (ASTX727-02-EU) waarin 80 AML-patiënten het geneesmiddel kregen. Het totale veiligheidsprofiel van Inaqovi wordt hieronder beschreven en komt overeen met het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus decitabine.

Bij de 80 patiënten die werden behandeld was de vaakst voorkomende bijwerking ($\geq 20\%$), met inbegrip van graad ≥ 3 , trombocytopenie.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren febrile neutropenie en pneumonie.

24% van de patiënten overleed tijdens de behandeling. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot de dood leidden, waren onder meer pneumonie (8%), sepsis (3%) en centraal-zenuwstelselhemorragie in de setting van trombocytopenie (3%).

Permanente stopzetting vond plaats bij 14% van de patiënten die werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot permanente stopzetting was pneumonie (5%).

Onderbreking van de behandeling en dosisverlagingen vonden plaats bij 48% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot onderbreking van de behandeling en dosisverlaging was myelosuppressie, die optrad bij 19% van de patiënten ($n = 15$) (neutropenie [13%, $n = 10$], febrile neutropenie [5%, $n = 4$] en trombocytopenie [3%, $n = 2$]). De bijwerking pneumonie leidde bij 5% van de patiënten tot onderbreking van de behandeling en dosisverlaging.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De veiligheidsevaluatie van bijwerkingen is grotendeels gebaseerd op ervaring met Dacogen bij patiënten met AML. De veiligheid van Inaqovi bij volwassen patiënten werd geëvalueerd in een veiligheidspopulatie met AML-patiënten uit één fase 3-studie (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Van de 80 patiënten die Inaqovi kregen, werd 38% 6 maanden of langer blootgesteld en werd 6% langer dan 1 jaar blootgesteld.

Tabel 2 toont de bijwerkingen die met Inaqovi in verband zijn gebracht ($N = 80$), of die met intraveneus decitabine in verband zijn gebracht, naar systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA. Binnen iedere SOC worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie en daarna in volgorde van afnemende ernst vermeld. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen die bij behandeling van AML-patiënten met Inaqovi of intraveneus decitabine zijn waargenomen

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle CTCAE-graden		CTCAE-graad 3-4	
		%	Frequentie	%	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Alle andere infecties (viraal, bacterieel, schimmel) ^b	50,0	Zeerv vaak	25,0	Zeerv vaak
	Pneumonie ^c	23,8	Zeerv vaak	18,8	Zeerv vaak
	Sepsis ^d	10,0	Zeerv vaak	6,3	Vaak
	Urineweginfectie ^e	17,5	Zeerv vaak	2,5	Vaak
	Sinusitis (met inbegrip van door schimmels ^f en bacterieel ^g)	2,5	Vaak	2,5	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie ^h	81,3	Zeerv vaak	67,5	Zeerv vaak
	Trombocytopenie ^{h,i}	73,8	Zeerv vaak	67,5	Zeerv vaak
	Anemie ^h	67,5	Zeerv vaak	60,0	Zeerv vaak
	Neutropenie ^{h,j}	41,8	Zeerv vaak	41,8	Zeerv vaak
	Febriële neutropenie	28,8	Zeerv vaak	26,3	Zeerv vaak
	Pancytopenie ^k	Niet bekend	Soms ^k	Niet bekend	Soms ^k
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Differentiatiesyndroom ^l	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie ^{h,m}	61,1	Zeerv vaak	4,2	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ⁿ	2,5	Vaak	Niet bekend	Vaak ⁿ
Hartaandoeningen	Hartspierziekte ^o	Niet bekend	Soms	Niet bekend	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus ⁿ	6,3	Vaak	Niet bekend	Vaak ⁿ
	Interstitiële longziekte ^l	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis ^p	10,0	Zeerv vaak	1,3	Vaak
	Nausea ^q	21,3	Zeerv vaak	Niet bekend	Soms ^q
	Diarree ^r	13,8	Zeerv vaak	Niet bekend	Vaak ^r
	Braken ^r	12,5	Zeerv vaak	Niet bekend	Vaak ^r
	Neutropene colitis ^s	1,3	Vaak	1,3	Vaak

SOC volgens MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle CTCAE-graden		CTCAE-graad 3-4	
		%	Frequentie	%	Frequentie
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd ^{h,t}	30,6	Zeer vaak	2,8	Vaak
	Alanine-aminotransferase verhoogd ^{h,u}	28,8	Zeer vaak	2,7	Vaak
	Alkalische fosfatase verhoogd ^{h,v}	43,7	Zeer vaak	0	Niet van toepassing
	Bilirubine verhoogd ^{h,w,q}	23,3	Zeer vaak	Niet bekend	Soms ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acute febrile neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom) ^x	Niet bekend	Soms ^x	Niet van toepassing ^y	Niet van toepassing ^y
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ^z	23,8	Zeer vaak	1,3	Vaak

^a De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de CIOMS III-conventie

^b Gegroepeerde termen omvatten anaal abces, anorectale infectie, bacteriëmie, cellulitis, stafylokokkencellulitis, coronavirusinfectie, coronavirustest positief, enterokokkenbacteriëmie, enterocolitis viraal, erytheem, Escherichia-bacteriëmie, folliculitis, furunkel op aangezicht, gingiva-zwelling, herpesvirusinfectie, infectie, Klebsiella-bacteriëmie, neusverstopping, nasofaryngitis, orale candidiasis, orale herpes, orofaryngeale candidiasis, otitis externa, periodontitis, faryngitis, polyserositis, Pseudomonas-bacteriëmie, stafylokokkenbacteriëmie, stafylokokken-infectie, streptokokkenbacteriëmie, ademhalingsweginfectie, huidinfectie, tandabces, tandinfectie, bovenste luchtweginfectie, Varicella zoster-virusinfectie

^c Gegroepeerde termen omvatten bronchitis, pneumonie

^d Gegroepeerde termen omvatten sepsis, septische shock, systemische candidiasis, urosepsis

^e Gegroepeerde termen omvatten bacteriurie, cystitis, dysurie, Escherichia urineweginfectie, urineweginfectie, enterokokkenurineweginfectie

^f Gegroepeerde termen omvatten Aspergillus-sinusitis, sinusitis door schimmels

^g Sinusitis bacterieel werd niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar sinusitis (organisme niet gespecificeerd) werd wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie vaak (3%, 1%)

^h Gebaseerd op laboratoriumwaarden

ⁱ Trombocytopenie kan leiden tot bloeding en hemorragische reacties die fataal kunnen zijn

^j Aantal neutrofielen verlaagd (n = 79)

^k Pancytopenie, waaronder fatale voorvallen, werd niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werd wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie soms (< 1%)

^l Differentiatiesyndroom en interstitiële longziekte werden niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werden wel waargenomen in de postmarketingsetting met het gebruik van i.v. decitabine

^m Hyperglykemie (n = 72)

ⁿ Hoofdpijn en bloedneus graad 3-4 werden niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werden wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie vaak (1% en 2%)

^o Hartspierziekte werd niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werd wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie soms (< 1%)

^p Gegroepeerde termen omvatten afte, glossitis, oraal ongemak, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, stomatitis, tongulceratie, tandpijn

^q Nausea en bilirubine verhoogd, graad 3-4, werden niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werden wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie soms (< 1%)

^r Diarree en braken, graad 3-4, werden niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werden wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine met de frequentie vaak (2% en 1%)

^s Caecitis (inclusief fatale voorvallen) werd niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werd wel waargenomen in de postmarketingsetting met het gebruik van i.v. decitabine

^t Aspartaataminotransferase verhoogd (n = 72)

^u Alanine-aminotransferase verhoogd (n = 73)

^v Alkalische fosfatase verhoogd (n = 71)

^w Bilirubine verhoogd (n = 73)

^x Acute febriële neutrofiële dermatose werd niet in de klinische studie met Inaqovi waargenomen, maar werd wel waargenomen in klinische studies met i.v. decitabine (alle graden) met de frequentie soms (< 1%)

^y Niet van toepassing (graad 3-4): bijwerking is niet waargenomen met Inaqovi of i.v. decitabine in klinische studies of postmarketing

^z Gegroepeerde termen omvatten koude rillingen en pyrexie

CTCAE= *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische bijwerkingen

De vaakst gemelde hematologische bijwerkingen geassocieerd met de behandeling waren leukopenie, trombocytopenie, anemie, neutropenie en febriële neutropenie. Deze bijwerkingen zijn manifestaties van myelosuppressie en kunnen zich als pancytopenie presenteren.

Bij patiënten die behandeling kregen, werden ernstige bloedinggerelateerde bijwerkingen gemeld, zoals gastro-intestinale bloeding en cerebrale bloeding in de context van ernstige trombocytopenie. Bloeding kan ook in de ogen, huid en slijmvliezen (mond en anorectaal) optreden.

Hematologische bijwerkingen moeten worden behandeld door monitoring met gebruikelijke volledige bloedtellingen en zo nodig vroege toediening van ondersteunende behandelingen. Ondersteunende behandelingen zijn bijvoorbeeld toediening van profylactische antibiotica en/of ondersteuning met groeifactoren (bijvoorbeeld G-CSF) voor neutropenie en transfusies voor anemie of trombocytopenie, volgens de institutionele richtlijnen. Voor situaties waarin de behandeling moet worden uitgesteld, zie rubriek 4.2.

Bijwerkingen m.b.t. infecties en parasitaire aandoeningen

Bij patiënten die behandeling kregen, werden ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gemeld met mogelijk fatale afloop, zoals septische shock, sepsis, pneumonie en andere infecties (viraal, bacterieel en schimmel).

Maagdarmstelselaandoeningen

Gevalen van enterocolitis, met inbegrip van neutropene colitis, werden gemeld tijdens de behandeling. Enterocolitis kan leiden tot septische complicaties en kan gepaard gaan met een fatale afloop.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten die intraveneus decitabine kregen, zijn gevallen van interstitiële longziekte (waaronder longinfiltraten, organiserende pneumonie en longfibrose) zonder tekenen van een infectieuze etiologie gemeld.

Differentiatiesyndroom

Bij patiënten die intraveneus decitabine kregen, zijn gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) gemeld. Het differentiatiesyndroom kan fataal zijn en de symptomen en klinische bevindingen omvatten ademnood, longinfiltraten, koorts, rash, longoedeem, perifeer oedeem, snelle gewichtstoename, pleurale effusies, pericardiale effusies, hypotensie en nierdisfunctie. Het differentiatiesyndroom kan optreden met of zonder gelijktijdige leukocytose. Capillaireleksyndroom en coagulopathie kunnen ook optreden (zie rubriek 4.4).

Andere bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Van de 80 patiënten die in klinische studies Inaqovi kregen, was 39% jonger dan 75 jaar en was 61% 75 jaar of ouder. Er werden geen totale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van 75 jaar en oudere en jongere patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Overdosering kan verhoogde myelosuppressie en neutropenie-gerelateerde infecties zoals pneumonie en sepsis veroorzaken.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering van het geneesmiddel. In het geval van een overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetaboliëten, pyrimidine-analoga; cytidinedeaminase-remmer; ATC-code: L01BC58.

Werkingsmechanisme

Decitabine is een nucleoside metabole remmer die zijn antineoplastische effecten vermoedelijk uitoefent na fosforylering en directe inbouw in DNA en remming van DNA-methyltransferase, wat hypomethylering van DNA en celdifferentiatie en/of apoptose veroorzaakt. Door decitabine geïnduceerde hypomethylering in neoplastische cellen kan de normale functie herstellen van genen die essentieel zijn voor de controle van celdifferentiatie en -proliferatie. In snel delende cellen kan de cytotoxiciteit van decitabine ook worden toegeschreven aan de vorming van covalente adducten tussen DNA-methyltransferase en in DNA ingebouwd decitabine.

Cytidinedeaminase (CDA) is een enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cytidinenucleosiden, waaronder het cytidine-analoga decitabine. Hoge gehalten CDA in het maag-darmstelsel en de lever breken deze nucleosiden snel af en verhinderen of beperken de orale biologische beschikbaarheid ervan. Cedazuridine remt CDA. Orale toediening van cedazuridine met decitabine verhoogt de systemische blootstelling aan decitabine door remming van het first-pass metabolisme van decitabine in de darmen en de lever door CDA.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Inaqovi werd geëvalueerd in een open-label, gerandomiseerde fase 3-cross-overstudie met 2 cycli en 2 volgorden (ASTX727-02-EU, NCT03306264) bij volwassen patiënten met *de novo*- of secundaire AML, zoals gedefinieerd volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), die geen kandidaat waren voor standaard inductiechemotherapie. In totaal 89 patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar het krijgen van Inaqovi (35 mg decitabine en 100 mg cedazuridine) oraal in cyclus 1 en decitabine (20 mg/m²) intraveneus in cyclus 2 (n = 44) of de omgekeerde volgorde (n = 45). Zowel Inaqovi als intraveneus decitabine werd eenmaal daags toegediend op dag 1 tot en met 5 van de cyclus van 28 dagen. Vanaf cyclus 3 kregen alle patiënten eenmaal daags oraal Inaqovi op dag 1 tot en met 5 van elke cyclus van 28 dagen tot ziekteprogressie, overlijden of onaanvaardbare toxiciteit. Twee van de gerandomiseerde patiënten kregen geen studiebehandeling en vijftien werden alleen in cyclus 1 behandeld: 8 met Inaqovi en 7 met intraveneus decitabine.

De mediane behandelingsduur was 5 maanden (spreiding 0 tot 18 maanden).

Demografische en baseline-ziektekenmerken staan in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Demografische en baseline-ziektekenmerken (fase 3)

Kenmerk	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Leeftijd (jaar)	
Mediaan (min., max.)	78 (61; 92)
Geslacht (%)	
Man	54 (60,7)
Vrouw	35 (39,3)
ECOG-prestatiescore (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Ziektecategorie (%)	
<i>de novo</i> -AML	57 (64,0)
Secundaire AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Andere voorafgaande hematologische aandoening	7 (7,9)
Therapiegerelateerde AML	7 (7,9)
Eerdere HMA-therapie (%)	
Eerder azacitidine	2 (2,2)
Afhankelijkheid van transfusie^a (%)	
Afhankelijkheid van RBC-transfusie	37 (41,6)
Afhankelijkheid van bloedplaatjestransfusie	14 (15,7)

^a Gedefinieerd als documentatie van ≥ 2 eenheden transfusie binnen 56 dagen van de eerste dag van studiebehandeling.

AML=acute myeloïde leukemie; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HMA=hypomethyleringsmiddel; MDS=myelodysplastisch syndroom; RBC=rode bloedcel.

De primaire uitkomstmaat van de fase 3-studie was de 5-daagse cumulatieve decitabine-AUC tussen Inaqovi en intraveneus decitabine. Met Inaqovi werden AUC_{0-24 h}-blootstellingen equivalent aan intraveneuze infusie van decitabine in 20 mg/m² bereikt (zie rubriek 5.2).

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder meer complete respons (CR) en de snelheid van overgang van transfusieafhankelijkheid naar transfusieonafhankelijkheid. Beschrijvende samenvattingen van werkzaamheid staan in tabel 4 weergegeven.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met AML in studie ASTX727-02-EU AML (fase 3)

Werkzaamheidseindpunten	Inaqovi (N = 89)
Complete respons (%) [95%-BI]	21 [13,4; 31,3]
Mediane duur van CR* - maanden [95%-BI]	5,8 [3,3; NE]
Mediane tijd tot CR - maanden [spreiding]	3,0 [1,8; 7,4]
Totale respons† (%) [95%-BI]	32 [22,0; 42,2]

* Van begin van CR tot recidief of overlijden

† OR omvatte patiënten met een beste respons van CR, CRi en PR

BI=betrouwbaarheidsinterval; CR=complete respons; NE=niet evalueerbaar; OR=totale respons; PR=partiële respons.

Een patiënt werd beschouwd als onafhankelijk van transfusie wanneer de patiënt ≥ 56 achtereenvolgende dagen na behandeling geen RBC- en geen bloedplaatjestransfusie had gehad. Van een totaal van 41 patiënten (van de 87 behandelde patiënten) die bij baseline afhankelijk waren van RBC- en/of bloedplaatjestransfusie werden er 14 (34%) onafhankelijk van RBC- en/of bloedplaatjestransfusie gedurende een periode van 56 dagen na baseline. Van de 46 patiënten die bij baseline onafhankelijk waren van zowel RBC- als bloedplaatjestransfusie bleven er 12 (26%) transfusieonafhankelijk gedurende een periode van 56 dagen na baseline.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Inaqovi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met AML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (FK) parameters van decitabine en cedazuridine werden onderzocht na toediening van Inaqovi in de aanbevolen dosis aan patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS), chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en AML.

Met de aanbevolen dosis Inaqovi gedurende 5 achtereenvolgende dagen werden AUC-blootstellingen aan decitabine bereikt die equivalent waren aan die welke met intraveneuze infusie van decitabine bij 20 mg/m² werden bereikt. De geometrisch gemiddelde verhouding (GMR) van 5-daagse totale decitabine-AUC_{0-24 h} tussen Inaqovi en intraveneus decitabine was 99% voor patiënten met MDS/CMML en 100% voor patiënten met AML (90% betrouwbaarheidsinterval [BI] 93%, 106% en 91%, 109% voor respectievelijk MDS/CMML en AML).

Bij steady state (bereikt met de tweede dosis) waren de circulerende plasmaconcentraties typisch 1,8 keer en 1,1 keer de plasmaconcentraties op dag 1 voor respectievelijk decitabine en cedazuridine.

In de MDS-populatie (hoogste aantal beschikbare proefpersonen; gegevens voor AML waren vergelijkbaar) was respectievelijk de gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [CV]) AUC_{0-24 h}-blootstelling aan decitabine bij steady state 189 (55%) ng×u/ml en de C_{max} 145 (55%) ng/ml. De gemiddelde AUC_{0-24 h}-blootstelling aan cedazuridine bij steady state (dag 2) was 3.290 (45%) ng×u/ml en de C_{max} was 349 (49%) ng/ml.

Absorptie

Na orale toediening van Inaqovi was de mediane tijd tot piekconcentratie (t_{max}) bij steady state 3 uur (spreiding: 0,5 tot 7,9) voor cedazuridine en 1 uur (spreiding: 0,3 tot 3) voor decitabine. De orale relatieve biologische beschikbaarheid van decitabine indien gelijktijdig toegediend met cedazuridine nam toe, waardoor systemische AUC-blootstellingen als met intraveneus decitabine werden bereikt. De biologische beschikbaarheid van cedazuridine was 20,7% (spreiding: 12,7% tot 25,6%).

In een cross-overstudie naar het effect van voedsel bij 16 patiënten werd bij toediening van het geneesmiddel met een vetrijke, calorierijke maaltijd de totale blootstelling (AUC) aan decitabine met ongeveer 40% en de C_{max} met 54% verlaagd. De tijd tot maximale concentratie (t_{max}) van cedazuridine was iets langer, maar de systemische blootstelling eraan werd niet significant beïnvloed door de maaltijd.

Distributie

Decitabine

Decitabine wordt *in vitro* voor ongeveer 5% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Het geometrisch gemiddelde (CV%) van het schijnbare distributievolume bij steady state is 417 l (54%).

Cedazuridine

Cedazuridine wordt *in vitro* voor ongeveer 35% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Het geometrisch gemiddelde (CV%) van het schijnbare distributievolume bij steady state voor cedazuridine is 296 l (51%).

Biotransformatie

Decitabine

Decitabine wordt voornamelijk gemetaboliseerd via deaminering door cytidinedeaminase en ook door fysisch-chemische afbraak onder fysiologische omstandigheden.

Cedazuridine

De primaire metabole route voor cedazuridine is omzetting naar het epimeer door fysisch-chemische omzetting bij preabsorptie in het maag-darmkanaal.

Eliminatie

Decitabine

Na een enkelvoudige orale dosis Inaqovi was de gemiddelde (CV%) terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van decitabine 1,2 (23%) uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) was 197 l/u bij steady state. De voornaamste eliminatieroute voor decitabine is metabool/afbraak. Metabolieten en afbraakproducten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden.

Cedazuridine

Na een enkelvoudige orale dosis Inaqovi was de gemiddelde (CV%) $t_{1/2}$ van cedazuridine 6,3 (18%) uur. De gemiddelde (CV%) schijnbare orale klaring (CL/F) was 25,6 (159%) l/u bij steady state.

De twee voornaamste eliminatieroutes van cedazuridine zijn eliminatie via de nieren als oorspronkelijk geneesmiddel en omzetting in het epimeer (dat daarna via de nieren wordt uitgescheiden). Na een

enkelvoudige orale dosis van 100 mg radioactief gelabeld cedazuridine werd 46% (17,1% ongewijzigd) van de toegediende dosis in de urine aangetroffen en werd 51% in de feces aangetroffen.

Lineariteit/non-lineariteit

Voor decitabine werd een bij benadering dosisproportionele toename in piekconcentraties (C_{max}) en AUC over het doseringsinterval waargenomen over een dosisbereik van 20 mg tot 40 mg in combinatie met 100 mg cedazuridine.

De blootstelling aan cedazuridine over het geëvalueerde dosisbereik van 40 mg tot 100 mg eenmaal daags was dosisproportioneel.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak hadden geen klinisch relevant effect op de FK-parameters van decitabine of cedazuridine na dosering met Inaqovi.

Nierfunctiestoornis

De FK van decitabine en cedazuridine is niet formeel onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten met een normale nierfunctie (N = 65) en een lichte (N = 129) of matige (N = 103) nierfunctiestoornis werden in de klinische studies opgenomen. Een nierfunctiestoornis verhoogt de blootstelling aan cedazuridine (aangezien eliminatie van het oorspronkelijke geneesmiddel via de nieren een belangrijke eliminatieroute is) en verhoogt potentieel ook de blootstelling aan decitabine (vanwege remming van het metabolisme van decitabine veroorzaakt door verhoogde blootstelling aan cedazuridine). Decitabine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd en niet als onveranderd geneesmiddel via de nieren uitgescheiden. Slechts drie patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en geen patiënten met terminale nierziekte werden in de studies opgenomen. Zie ook rubriek 4.2 en 4.4.

Leverfunctiestoornis

De FK van decitabine en cedazuridine is niet formeel onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Zeer weinig patiënten met een leverfunctiestoornis werden in de klinische studies opgenomen. Er worden geen grote effecten van leverfunctiestoornis op de blootstelling aan decitabine of cedazuridine verwacht, aangezien cedazuridine niet in de lever wordt gemetaboliseerd en decitabine wordt gemetaboliseerd door in diverse weefsels aanwezige cytidinedeaminase.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit, mutagenese en vermindering van vruchtbaarheid

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken met decitabine, cedazuridine of de combinatie daarvan uitgevoerd.

Decitabine bleek in *in-vitro*- en *in-vivo*-studies mutageen te zijn. Decitabine verhoogde de mutatiefrequentie in L5178Y-muislymfoomcellen en er ontstonden mutaties in een lac-I-transgeen van *Escherichia coli* in colon-DNA van met decitabine behandelde muizen. Decitabine veroorzaakte chromosoomherschikkingen bij larven van fruitvliegen.

Cedazuridine bleek mutageen in de bacteriële omgekeerde mutatietest (Ames-assay) en bleek genotoxisch in de chromosoomafwijkingsstudie *in vitro* met gebruik van menselijke lymfocyten. Cedazuridine was negatief voor de genotoxiciteitsbeoordeling in drie *in-vivo*-studies, waaronder de muis-micronucleus, Comet-assay en de Pig-A-assay.

Uit vruchtbaarheidsstudies en toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bleken schadelijke uitkomsten op de reproductiefunctie en vruchtbaarheid.

Bij mannetjesmuizen die 3 keer per week gedurende 7 weken intraperitoneale injecties met 0,15, 0,3 of 0,45 mg/m² decitabine (ongeveer 0,3% tot 1% van de aanbevolen klinische dosis) kregen, bleken testesgewichten verlaagd, waren er afwijkende histologische bevindingen en werden significante afnames in aantal spermacellen gevonden bij doses $\geq 0,3$ mg/m². Bij vrouwtjes die paarden met mannetjes die $\geq 0,3$ mg/m² decitabine toegediend kregen, was het drachtigheidscijfer verlaagd en was het pre-implantatieverlies significant verhoogd.

Decitabine werd oraal toegediend aan mannetjesratten in 0,75, 2,5 of 7,5 mg/kg/dag in cycli van 5 dagen op/23 dagen af gedurende in totaal 90 dagen. Lage testes- en epididymisgewichten, afwijkende histologische bevindingen en verlaagde aantallen spermacellen werden waargenomen bij doses $\geq 0,75$ mg/kg (ongeveer ≥ 3 keer de blootstelling bij patiënten bij de aanbevolen klinische dosis op basis van AUC).

Cedazuridine werd oraal toegediend aan mannetjes- en vrouwtjesmuizen in 100, 300 of 1.000 mg/kg/dag in cycli van 7 dagen op/21 dagen af gedurende in totaal 91 dagen. Bijwerkingen, waaronder afwijkende histologische bevindingen in de testes, epididymis en ovaria, evenals verlaagde aantallen spermacellen werden waargenomen bij de dosis van 1.000 mg/kg (ongeveer 108 keer de blootstelling bij patiënten bij de aanbevolen klinische dosis). Deze bevindingen vertoonden aanwijzingen van omkeerbaarheid na 3 weken zonder dosis.

Teratogene effecten

Uit de literatuur blijken bewijzen dat decitabine carcinogeen potentieel heeft. De beschikbare gegevens van *in-vitro*- en *in-vivo*-studies leveren voldoende bewijs dat decitabine genotoxisch potentieel heeft. Gegevens uit de literatuur geven tevens aan dat decitabine ongunstige effecten heeft op alle aspecten van de reproductiecyclus, waaronder vruchtbaarheid, embryofetale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling. Toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen over meerdere cycli bij ratten en konijnen gaven aanwijzingen dat de primaire toxiciteit myelosuppressie was, met effecten op het beenmerg, die reversibel was bij het stoppen van de behandeling. Gastro-intestinale toxiciteit werd ook waargenomen en bij mannelijke dieren werd atrofie van de testes gezien, die niet herstelde gedurende de geplande herstelperiodes.

Toediening van decitabine aan neonatale/juvenile ratten toonde een vergelijkbaar algemeen toxiciteitsprofiel als bij oudere ratten. De neurologische en gedragsmatige ontwikkeling en de reproductiecapaciteit werden niet aangetast als neonatale/juvenile ratten werden behandeld met doses die myelosuppressie induceren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Croscarmellose-natrium (E466)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Polyethyleenglycol (E1521)
Talk (E553b)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakkingen met gelamineerd droogmiddel (triplex koudvormbaar aluminium-plastic).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Veilig hanteren van Inaqovi filmomhulde tabletten

Bij het hanteren van Inaqovi filmomhulde tabletten dienen richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische geneesmiddelen te worden gevolgd volgens geldende lokale aanbevelingen en/of regelgeving.

Mits de buitenbekleding van de tablet intact is, is er geen risico bij het hanteren van Inaqovi filmomhulde tabletten.

Inaqovi filmomhulde tabletten mogen niet worden fijngemaakt of verdeeld.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor de verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1756/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inaqovi 35 mg/100 mg filmomhulde tabletten
decitabine/cedazuridine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg decitabine en 100 mg cedazuridine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
5 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Slik de tabletten in hun geheel door. Kauw niet op de tabletten, maak de tabletten niet fijn en breek ze niet door.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1756/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletten
decitabine/cedazuridine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Inaqovi 35 mg/100 mg filmomhulde tabletten decitabine/cedazuridine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Inaqovi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Inaqovi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Inaqovi?

Inaqovi is een kankergeneesmiddel. Het bevat de werkzame stoffen decitabine en cedazuridine.

Waarvoor wordt Inaqovi ingenomen?

Inaqovi wordt op zichzelf gebruikt voor de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) bij volwassenen, wanneer chemotherapie niet geschikt wordt gevonden. U krijgt Inaqovi wanneer u net de diagnose AML heeft gekregen.

AML is een type kanker dat van invloed is op witte bloedcellen die myeloïde cellen heten. Bij AML vermenigvuldigen en groeien myeloïde cellen heel snel in het beenmerg en het bloed.

Hoe werkt Inaqovi?

Inaqovi bevat twee werkzame stoffen die op verschillende manieren werken. Decitabine werkt door de groei van kankercellen te stoppen. Ook doodt het kankercellen. Cedazuridine werkt niet direct in op de kankercellen, maar remt de afbraak van decitabine. Hierdoor is er meer decitabine in het lichaam beschikbaar en worden de effecten van decitabine versterkt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding (zie rubriek 2, Borstvoeding).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u:

- longklachten heeft
- leverklachten heeft
- nierklachten heeft
- hartklachten heeft

Myelosuppressie en ‘differentiatiesyndroom’

Inaqovi kan ernstige myelosuppressie veroorzaken (een aandoening waarbij het beenmerg niet genoeg bloedcellen kan aanmaken), of een ernstige immunoreactie die ‘differentiatiesyndroom’ heet. Deze kunnen allebei dodelijk zijn.

Roep spoedeisende medische hulp in als u klachten en verschijnselen opmerkt (zie rubriek 4 voor de verschijnselen).

Hart- en vaatziekte

Praat met uw arts als u ooit hartklachten heeft gehad, zodat u gecontroleerd kunt worden op klachten en verschijnselen van hartfalen.

Bloedonderzoek

Tijdens uw behandeling wordt uw bloed onderzocht. Dit gebeurt voordat u de behandeling met Inaqovi start, aan het begin van elke behandelingscyclus of als u klachten en verschijnselen van myelosuppressie opmerkt. Dit onderzoek is om te controleren of:

- u genoeg bloedcellen heeft en
- uw lever en nieren goed werken

Uw arts kan uw dosis Inaqovi veranderen of uitstellen. Uw arts kan u ook geneesmiddelen geven om infecties te voorkomen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Inaqovi mag niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gegeven. Dit geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Inaqovi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u de behandeling met Inaqovi begint. Inaqovi kan invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen, vooral als u ook een van de volgende geneesmiddelen inneemt voor de behandeling van:

- kanker, zoals cytarabine, gemcitabine of azacitidine

Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Inaqovi niet innemen tijdens de zwangerschap omdat het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby. Als u zwanger kunt worden, wordt een zwangerschapstest aanbevolen voordat de behandeling met Inaqovi wordt gestart.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling met Inaqovi en gedurende 6 maanden na het innemen van de laatste dosis Inaqovi.

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling met Inaqovi en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Praat met uw arts over de meest effectieve anticonceptiemethoden.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Inaqovi. Dit is omdat het niet bekend is of Inaqovi in de moedermelk terechtkomt en of dit schadelijk kan zijn voor uw kind.

Vruchtbaarheid van mannen en vrouwen

Inaqovi kan invloed hebben op de vruchtbaarheid. Het is niet bekend of het effect op de vruchtbaarheid blijvend is. Praat met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt als u zich zorgen maakt, of als u uw sperma of eicellen wilt laten invriezen voordat u de behandeling start.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Inaqovi kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Als u zich moe of duizelig voelt nadat u dit middel heeft ingenomen, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschap of machines tot u zich weer beter voelt.

Inaqovi bevat lactose en natrium

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel mag alleen worden voorgeschreven door een arts met ervaring met het gebruik van antikankermiddelen. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 1 tablet in de eerste 5 dagen van een behandelingscyclus. Dit wordt gevolgd door 23 dagen zonder gebruik van dit geneesmiddel. Eén behandelingscyclus duurt 28 dagen.

- Slik de tabletten elke dag op ongeveer dezelfde tijd in hun geheel met water door.
- Kauw niet op de tabletten, maak de tabletten niet fijn en breek ze niet door. Dit is om contact met de huid of poeder van het geneesmiddel in de lucht te voorkomen.
- Omdat Inaqovi mogelijk minder goed werkt als het met voedsel wordt ingenomen, moet het zonder voedsel worden ingenomen. Neem Inaqovi 2 uur vóór of 2 uur na een maaltijd in.

Doorgaans gebruikt u dit middel in minstens 4 cycli. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek doen om te controleren hoe goed u op de behandeling reageert. Uw arts kan uw dosis uitstellen of het aantal cycli veranderen, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.

Als u overgeeft

Als u na het innemen van een dosis overgeeft, neem op die dag dan geen extra dosis in. Neem de dag erna de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Uw arts kan u een extra geneesmiddel voorschrijven om vóór elke dosis Inaqovi in te nemen zodat u tijdens de behandeling niet misselijk wordt of moet overgeven.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Overdosering kan leiden tot myelosuppressie, sepsis of longontsteking (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen). Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, **roep dan spoedeisende medische hulp in.**

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen een dosis heeft gemist, moet u de gemiste dosis zo spoedig mogelijk innemen en doorgaan met het normale dagelijkse doseringsschema.

Als u met 12 uur of langer een dosis heeft gemist: neem geen dosis in en neem de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in. Daarna moet u de doseringsperiode met één dag verlengen voor elke gemiste dosis. Zorg ervoor dat u in totaal 5 dagelijkse dosis voor elke cyclus voltooit.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van dit middel, kan het zijn dat uw kanker niet meer onder controle is en dat uw verschijnselen van de kanker terugkeren. Daarom mag u alleen met dit middel stoppen als uw arts zegt dat u dat moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- **koorts:** dit kan een teken zijn van een infectie veroorzaakt door een laag aantal witte bloedcellen (**zeer vaak** - komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers);
- **pijn op de borst of kortademigheid (met of zonder koorts of hoesten):** dit kunnen tekenen zijn van longontsteking (**zeer vaak** - komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) of ontstoken longen (interstitiële longziekte (frequentie niet bekend);
- **bloeding, inclusief bloed in de ontlasting of bloedneus of sneller blauwe plekken krijgen:** dit kan een teken zijn van een laag aantal bloedcellen (bloedplaatjes en rode bloedcellen) (**vaak** - komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- **moeite met bewegen, praten, begrijpen of zien; plotselinge hevige hoofdpijn, toeval, gevoelloosheid of zwakte in een lichaamsdeel:** dit kunnen tekenen zijn van bloeding in uw hoofd (**vaak** - komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- **duizeligheid of flauwvallen, verwardheid of desoriëntatie, zwakheid, buiten adem zijn, minder plassen, diarree, misselijkheid/overgeven, koorts, koude rillingen of het zeer koud hebben, klamme huid of zweten, of hoesten:** dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van een infectie van het bloed (sepsis) (**zeer vaak** - komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers);

- **koorts, hoesten, moeite met ademen, huiduitslag, minder plassen, hypotensie (lage bloeddruk), zwelling van de armen of benen en snelle gewichtstoename:** dit kunnen tekenen zijn van een ernstige immuunreactie (differentiatiesyndroom) (frequentie niet bekend).

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- urineweginfectie
- infectie veroorzaakt door bacteriën, virussen of schimmels
- hoge bloedsuikerspiegel
- zweren in de mond of op de tong door pijnlijke ontsteking van de binnenkant van de mond
- diarree
- misselijkheid en overgeven
- veranderde leverfunctietests (verhoogde ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, bilirubine)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ontsteking van de bijholten
- hoofdpijn
- ontstoken darmen (neutropene colitis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes
- plotselinge koorts met veel rode of blauwachtig rode, verheven pijnlijke plekken op de huid, meestal op de armen, de benen, de romp, het gezicht of de hals ('acute febrile neutrofile dermatose' of 'Sweet-syndroom')
- hartspierziekte

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn decitabine en cedazuridine. Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg decitabine en 100 mg cedazuridine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inaqovi bevat lactose en natrium, zie rubriek 2.

Tabletkern

lactosemonohydraat, hypromellose (E464), croscarmellose natrium (E466), siliciumdioxide (colloïdaal watervrij), magnesiumstearaat (E572).

Filmomhulling

polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), polyethyleenglycol (E1521), talk (E553b), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Inaqovi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Inaqovi zijn rode, ovale dubbelbolle filmomhulde tabletten met een diameter van 14 mm, egaal aan de ene kant en op de andere kant de inscriptie 'H35'.

Ze worden geleverd in blisterverpakkingen met 5 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

Magyarország

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

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: +351 (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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.