

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inaqovi 35 mg / 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 35 mg decitabin (decitabine) og 100 mg cedazuridin (cedazuridine).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 306 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rød, oval, bikonveks tablett, 14 mm i diameter, glatt på én side og preget med «H35» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Inaqovi er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen bruk av antikreftbehandlinger.

Dosering

Anbefalt dose med Inaqovi er 1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager.

Sykluser skal gjentas hver 28. dag. Behandlingen skal fortsette i minst 4 sykluser til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Komplett eller delvis respons kan ta mer enn 4 sykluser.

- Erstatning med et intravenøst decitabinlegemiddel i en syklus anbefales ikke.
- Premedisinering med standard antiemetisk behandling før hver dose for å minimere kvalme og oppkast skal overveies (se pkt. 4.4).
- Forsinket eller redusert dose per syklus skal overveies for pasienter som opplever hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet (se «Dosejusteringer»).

Glemt dose eller oppkast

- Dersom pasienten glemmer en dose innen 12 timer etter tidspunktet den vanligvis tas, må pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og gjenoppta det normale doseringsregimet.
- Dersom pasienten glemmer en dose etter 12 timer, må pasienten vente og ta den glemte dosen neste dag til vanlig tid og deretter forlenge doseringsperioden med én dag for hver glemte dose for å fullføre dosen i 5 dager for hver syklus.
- Dersom pasienten kaster opp etter en dose, skal ingen ytterligere dose tas den dagen. Neste dose må tas til vanlig tid, og normal daglig dosering må gjenopptas uten å forlenge doseringsperioden.

Dosejusteringer

Hematologiske bivirkninger

Den neste syklusen må utsettes dersom absolutt nøytrofiltall (ANC) er mindre enn $1,0 \times 10^9/l$ og blodplattetall er mindre enn $50 \times 10^9/l$ ved fravær av aktiv sykdom. Komplette blodcelletall må overvåkes til ANC er $1,0 \times 10^9/l$ eller høyere og blodplattetall er $50 \times 10^9/l$ eller høyere.

Ved fravær av aktiv sykdom:

- Dersom hematologisk restitusjon oppstår (ANC er minst $1,0 \times 10^9/l$ og blodplattetall er minst $50 \times 10^9/l$) innen 2 uker etter siste behandlingssyklus, skal behandlingen fortsette med samme dose.
- Dersom hematologisk restitusjon ikke oppstår (ANC er minst $1,0 \times 10^9/l$ og blodplattetall er minst $50 \times 10^9/l$) innen 2 uker etter siste behandlingssyklus:
 - Behandlingen må utsettes i opptil 2 ytterligere uker OG
 - Pasienten må gjenoppta behandlingen med en redusert dose på dag 1 til og med 4. Ytterligere dosereduksjon må overveies i rekkefølgen som er oppført i tabell 1, dersom myelosuppresjon vedvarer etter en dosereduksjon.
 - Dosen må opprettholdes eller økes i påfølgende sykluser som klinisk indisert.

Pasienter skal behandles med minst 4 behandlingssykluser ved aktiv sykdom.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjoner for myelosuppresjon

Dosereduksjon	Dose
Første	1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 4
Andre	1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 3
Tredje	1 tablett én gang daglig på dag 1, 3 og 5

Vedvarende alvorlig nøytropeni og febril nøytropeni skal håndteres med støttebehandling (se pkt. 4.4).

Ikke-hematologiske bivirkninger

Påfølgende behandlingssykluser må utsettes for følgende ikke-hematologiske bivirkninger og gjenopptas ved samme eller redusert dose etter resolusjon:

- serumkreatinin 2 mg/dl eller høyere
- serumbilirubin 2 ganger øvre normalgrense (ULN) eller høyere
- alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) 2 ganger ULN eller høyere
- aktiv eller ukontrollert infeksjon

Dosejusteringer for alle andre bivirkninger av grad 3 eller høyere skal følge institusjonens retningslinjer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke utført. Behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke vurdert. Ved eventuell forverring av leverfunksjon skal pasienter overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av startdose anbefales for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $[CrCl] \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 30 til 59 ml/min/1,73 m²) må overvåkes på grunn av muligheten for økte bivirkninger. Inaqovi har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller nyresykdom i slutfasen ($CrCl < 15$ ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Inaqovi hos pediatrisk populasjon (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Inaqovi er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann til omtrent samme tid hver dag. Mat skal ikke inntas 2 timer før og 2 timer etter behandlingen for å unngå en risiko for manglende effekt (se pkt. 4.5).

Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles for å unngå hudkontakt eller frigjøring av virkestoff i luften.

Inaqovi er et cytotoksisk legemiddel. Du finner prosedyrer for riktig håndtering og kassering i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Fatal og alvorlig myelosuppresjon kan forekomme med behandlingen (se pkt. 4.8).

Komplette blodcelletall må innhentes før oppstart av behandling og før hver syklus samt når det er klinisk indisert for å overvåke respons og toksisitet. Vekstfaktorer og antiinfektive behandlinger må administreres for behandling eller profylakse etter behov. Den neste syklusen må utsettes og gjenopptas ved samme eller redusert dose som anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.8). Pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles raskt.

Nøytropeni

Støttebehandling omfatter administrasjon av profylaktiske antibiotika og/eller vekstfaktorstøtte (f.eks. G-CSF) mot nøytropeni i samsvar med institusjonens retningslinjer. Du finner situasjoner hvor administrasjon skal utsettes i pkt. 4.2.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) (inkludert lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uten tegn på infeksiøs etiologi er rapportert hos pasienter som har fått intravenøs decitabin. Pasienter med akutt debut eller uopplært forverring av lungesyntomer må vurderes nøye for å utelukke ILD. Dersom ILD er bekreftet, må hensiktsmessig behandling innledes (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det skal utvises forsiktighet dersom legemidlet administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling og før hver behandlingssyklus samt når det er klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt. Det skal utvises forsiktighet dersom legemidlet administreres til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Nyrefunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling og før hver behandlingssyklus samt når det er klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjertesykdom

Pasienter som har hatt alvorlig hjertesvikt eller klinisk ustabil hjertesykdom, ble ekskludert fra kliniske studier. Sikkerhet og effekt av legemidlet har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene. Tilfeller av kardiomyopati med dekompenstert hjertesvikt, i noen tilfeller reversibelt etter seponering av behandling, dosereduksjon eller korrigerende behandling, er rapportert med intravenøs decitabin etter markedsføring (se pkt. 4.8). Pasienter, spesielt dem som har hatt hjertesykdom, skal overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt.

Differensieringssyndrom

Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert med intravenøs decitabin etter markedsføring (se pkt. 4.8). Differensieringssyndrom kan være fatalt (se pkt. 4.8). Behandling med høydose intravenøse kortikosteroider og hemodynamisk overvåkning skal overveies ved første forekomst av symptomer eller tegn på differensieringssyndrom. Behandlingen må seponeres midlertidig til symptomene forsvinner. Forsiktighet anbefales hvis den gjenopptas.

Administrasjon av antiemetika

Kvalme og oppkast kan forekomme under behandlingen. Administrasjon av standard antiemetikabehandling før hver dose skal overveies for å minimere kvalme og oppkast.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på Inaqovi

Decitabin og cedazuridin er ikke substrater eller hemmere for cytokrom P450 (CYP450). Interaksjoner med CYP-hemmere eller -indusere er derfor ikke forventet.

Cytidineaminasehemmere

Ettersom decitabin er et substrat for enzymet cytidindeaminase (CDA), som metaboliserer decitabin, noe som resulterer i en inaktiv deaminert form, skal andre legemidler som hemmer CDA, unngås fordi samtidig administrasjon kan føre til økt decitabineksponering.

Effekt av Inaqovi på andre legemidler

Legemidler som metaboliseres av cytidindeaminase

Cedazuridin er en hemmer av CDA og øker dermed eksponeringen av decitabin etter oral administrasjon. Samtidig administrasjon av Inaqovi med legemidler metabolisert av CDA (dvs. cytarabin, gemcitabin, azacitidin), kan føre til økt systemisk eksponering med mulighet for økt toksisitet av disse legemidlene. Samtidig administrasjon av Inaqovi med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CDA, skal unngås.

Mat

Total decitabineksponering har vist å være redusert når decitabin administreres med et fettrikt måltid med høyt kaloriinnhold (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Som følge av det gentoksiske potensialet til decitabin (se pkt. 5.3) skal fertile kvinner bruke sikker prevensjon og unngå å bli gravide under behandling med Inaqovi og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Menn skal bruke sikker prevensjon og frarådes å gjøre en kvinne gravid mens de får Inaqovi og i 3 måneder etter fullført behandling (se pkt. 5.3).

Bruk av decitabin og cedazuridin sammen med hormonbaserte prevensjonsmidler er ikke undersøkt.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av decitabin og cedazuridin hos gravide kvinner.

Inaqovi kan skade fosteret ved administrasjon til gravid kvinne basert på resultater fra studier av embryoføtal toksisitet hos dyr (se pkt. 5.3).

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Inaqovi er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Graviditetstest skal tas av alle fertile kvinner før oppstart av behandling. Dersom Inaqovi brukes under graviditet, eller dersom en pasient som får dette legemidlet, blir gravid, skal pasienten gjøres oppmerksom på mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om decitabin/cedazuridin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Inaqovi er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker på effekt av decitabin og cedazuridin på fertilitet. Eggstokk- og testikulær toksisitet, blant annet mutagenisitet, har blitt observert i kliniske studier med gjentatt dosering hos mus. På grunn av fare for infertilitet som følge av behandling, skal menn få rådgivning om oppbevaring av sæd, og fertile kvinner skal få rådgivning om nedfrysing av egg før oppstart av behandling. Vurder veiledningen ovenfor før oppstart av behandling eller planlagt graviditet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inaqovi har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal informeres om at de kan få bivirkninger, som anemi, ved behandling. Forsiktighet skal derfor tilrådes ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til Inaqovi ble evaluert i én fase 3-studie (ASTX727-02-EU) der 80 AML-pasienter fikk legemidlet. Den totale sikkerhetsprofilen for Inaqovi er beskrevet nedenfor og reflekterer også den kjente sikkerhetsprofilen til intravenøs decitabin.

Blant 80 pasienter som fikk behandling, var den vanligste bivirkningen ($\geq 20\%$), blant annet grad ≥ 3 , trombocytopeni.

De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 20\%$) var febril nøytropeni og pneumoni.

Dødsfall under behandling forekom hos 24 % av pasientene. De hyppigste bivirkningene som førte til dødsfall, omfattet pneumoni (8 %), sepsis (3 %) og blødning i sentralnervesystemet i sammenheng med trombocytopeni (3 %).

Permanent seponering forekom hos 14 % av pasientene under behandling. Den hyppigste bivirkningen som førte til permanent seponering, var pneumoni (5 %).

Behandlingsavbrudd og dosereduksjoner forekom hos 48 % av pasientene. Den hyppigste bivirkningen som førte til behandlingsavbrudd og dosereduksjon, var myelosuppresjon som forekom hos 19 % av pasientene (n = 15) (nøytropeni [13 %, n = 10], febril nøytropeni [5 %, n = 4] og trombocytopeni [3 %, n = 2]). Bivirkningen pneumoni førte til behandlingsavbrudd og dosereduksjon hos 5 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsevalueringen av bivirkninger er hovedsakelig basert på erfaring med Dacogen hos pasienter med AML. Sikkerheten til Inaqovi hos voksne pasienter ble evaluert i en sikkerhetspopulasjon som omfattet AML-pasienter fra én fase 3-studie (ASTX727-02-EU, N = 80).

Blant 80 pasienter som fikk Inaqovi, ble 38 % eksponert i 6 måneder eller lenger og 6 % ble eksponert i mer enn 1 år.

Tabell 2 inneholder bivirkninger forbundet med Inaqovi (N = 80), eller som har blitt forbundet med intravenøs decitabin, i henhold til MedDRA-organklasser. Innenfor hvert organklasser rangeres bivirkningene etter frekvens og presenteres deretter i rekkefølge av avtagende alvorlighetsgrad. Tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger observert med Inaqovi eller med intravenøs decitabinbehandling hos AML-pasienter

MedDRA-organklasser	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle grader av CTCAE		Grad 3–4 av CTCAE	
		%	Frekvens	%	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Alle andre infeksjoner (virus, bakterier, sopp) ^b	50,0	Svært vanlige	25,0	Svært vanlige
	Pneumoni ^c	23,8	Svært vanlige	18,8	Svært vanlige
	Sepsis ^d	10,0	Svært vanlige	6,3	Vanlige
	Urinveisinfeksjon ^e	17,5	Svært vanlige	2,5	Vanlige
	Sinusitt (blant annet sopp ^f og bakterier ^g)	2,5	Vanlige	2,5	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni ^h	81,3	Svært vanlige	67,5	Svært vanlige
	Trombocytopeni ^{h,i}	73,8	Svært vanlige	67,5	Svært vanlige
	Anemi ^h	67,5	Svært vanlige	60,0	Svært vanlige
	Nøytropeni ^{h,j}	41,8	Svært vanlige	41,8	Svært vanlige
	Febril nøytropeni	28,8	Svært vanlige	26,3	Svært vanlige
	Pancytopeni ^k	Ikke kjent	Mindre vanlige ^k	Ikke kjent	Mindre vanlige ^k
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Differensieringssyndrom ^l	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent

MedDRA- organklasser	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle grader av CTCAE		Grad 3–4 av CTCAE	
		%	Frekvens	%	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi ^{h,m}	61,1	Svært vanlige	4,2	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ⁿ	2,5	Vanlige	Ikke kjent	Vanlige ⁿ
Hjertesykdommer	Kardiomyopati ^o	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse ⁿ	6,3	Vanlige	Ikke kjent	Vanlige ⁿ
	Interstitiell lungesykdom ^l	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt ^p	10,0	Svært vanlige	1,3	Vanlige
	Kvalme ^q	21,3	Svært vanlige	Ikke kjent	Mindre vanlige ^q
	Diaré ^r	13,8	Svært vanlige	Ikke kjent	Vanlige ^r
	Oppkast ^r	12,5	Svært vanlige	Ikke kjent	Vanlige ^r
	Nøytropen kolitt ^s	1,3	Vanlige	1,3	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase ^{h,t}	30,6	Svært vanlige	2,8	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase ^{h,u}	28,8	Svært vanlige	2,7	Vanlige
	Økt alkalisk fosfatase ^{h,v}	43,7	Svært vanlige	0	Ikke relevant
	Økt bilirubin ^{h,w,q}	23,3	Svært vanlige	Ikke kjent	Mindre vanlige ^f
Hud- og underhudssykdommer	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom) ^x	Ikke kjent	Mindre vanlige ^x	Ikke relevant ^y	Ikke relevant ^y
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber ^z	23,8	Svært vanlige	1,3	Vanlige

^a Tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på CIOMS III-konvensjonen

^b Grupperte termer omfatter anal abscess, anorektal infeksjon, bakteriemi, cellulitt, cellulitt-stafylokokk, koronavirusinfeksjon, positiv koronavirus-test, enterokokk-bakteriemi, enterokolitt-virus, erytem, escherichia-bakteriemi, follikulitt, furunkel, gingival hevelse, herpesvirusinfeksjon, infeksjon, klebsiella-bakteriemi, tett nese, nasofaryngitt, oral candidiasis, oral herpes, orofaryngeal candidiasis, otitis externa, periodontitt, faryngitt, polyserositt, pseudomonas-bakteriemi, stafylokokk-bakteriemi, stafylokokk-infeksjon, streptokokk-bakteriemi, luftveisinfeksjon, hudinfeksjon, tannabscess, tanninfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, varicella zoster-virusinfeksjon

^c Grupperte termer omfatter bronkitt, pneumoni

^d Grupperte termer omfatter sepsis, septisk sjokk, systemisk candidiasis, urosepsis

^e Grupperte termer omfatter bakteriuri, cystitt, dysuri, escherichia-infeksjon i urinveiene, urinveisinfeksjon, enterokokkinfeksjon i urinveiene

^f Grupperte termer omfatter aspergillus sinusitt, fungal sinusitt

- ^g Bakteriell sinusitt ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Sinusitt (organisme ikke spesifisert) ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen vanlige (3 %, 1 %)
 - ^h basert på laboratorieverdier
 - ⁱ Trombocytopeni kan føre til blødning og hemoragiske reaksjoner som kan være fatale
 - ^j Reduksjon av nøytrofiler (n = 79)
 - ^k Pancytopeni, blant annet fatale hendelser, ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Det ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen mindre vanlige (< 1 %)
 - ^l Differensieringssyndrom og interstitiell lungesykdom ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. De ble imidlertid observert etter markedsføring ved bruk av intravenøs decitabin
 - ^m Hyperglykemi (n = 72)
 - ⁿ Hodepine og epistakse, grad 3–4, ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. De ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen vanlige (1 % og 2 %)
 - ^o Kardiomyopati ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Det ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen mindre vanlige (< 1 %)
 - ^p Grupperte termer omfatter aftøst sår, glossitt, oralt ubehag, ubehag i orofarynks, smerter i orofarynks, stomatitt, tungeulcerasjon, tannpine
 - ^q Kvalme og økt bilirubin, grad 3–4, ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Det ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen mindre vanlige (< 1 %)
 - ^r Diaré og oppkast, grad 3–4 ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. De ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin ved frekvensen vanlige (2 % og 1 %)
 - ^s Cesitt (blant annet fatale hendelser) ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Det ble imidlertid observert etter markedsføring ved bruk av intravenøs decitabin
 - ^t Økt aspartataminotransferase (n = 72)
 - ^u Økt alaninaminotransferase (n = 73)
 - ^v Økt alkalisk fosfatase (n = 71)
 - ^w Økt bilirubin (n = 73)
 - ^x Akutt febril nøytrofil dermatose ble ikke observert i den kliniske studien med Inaqovi. Det ble imidlertid observert i kliniske studier med intravenøs decitabin (alle grader) ved frekvensen mindre vanlige (< 1 %)
 - ^y Ikke relevant (grad 3–4): Bivirkninger er ikke observert med verken Inaqovi eller intravenøs decitabin i både kliniske studier og etter markedsføring
 - ^z Grupperte termer omfatter frysninger og pyreksi
- CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske bivirkninger

De vanligst rapporterte hematologiske bivirkningene forbundet med behandling omfattet leukopeni, trombocytopeni, anemi, nøytropeni og febril nøytropeni. Disse bivirkningene er manifestasjoner av myelosuppresjon og kan fremstå som pancytopeni.

Alvorlige blødningsrelaterte bivirkninger, for eksempel gastrointestinal blødning og cerebral blødning i konteksten av alvorlig trombocytopeni, ble rapportert hos pasienter som fikk behandling. Blødning kan også forekomme i øynene, huden og slimhinnene (munn og anorektalt).

Hematologiske bivirkninger skal håndteres ved regelmessig overvåkning av komplette blodtelling og tidlig administrasjon av støttebehandling ved behov. Støttebehandling omfatter administrasjon av profylaktiske antibiotika og/eller vekstfaktorstøtte (f.eks. G-CSF) mot nøytropeni og transfusjoner mot anemi eller trombocytopeni i samsvar med institusjonens retningslinjer. Du finner situasjoner hvor behandling skal utsettes i pkt. 4.2.

Infeksiøse og parasittære bivirkninger

Alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger, med potensielt fatalt utfall, for eksempel septisk sjokk, sepsis, pneumoni og andre infeksjoner (virus, bakterier, sopp), ble rapportert hos pasienter som fikk behandling.

Gastrointestinale sykdommer

Forekomst av enterokolitt, blant annet nøytrophen kolitt, har blitt rapportert ved behandling. Enterokolitt kan medføre septiske komplikasjoner og kan være forbundet med fatalt utfall.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkludert lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uten tegn på infeksiøs etiologi er rapportert hos pasienter som fikk intravenøs decitabin.

Differensieringssyndrom

Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert hos pasienter som fikk intravenøs decitabin. Differensieringssyndrom kan være fatalt, og symptomer og kliniske funn omfatter lungesvikt, lungeinfiltrater, feber, utslett, lungeødem, perifert ødem, rask vektøkning, pleuraeffusjon, perikardeffusjon, hypotensjon og nyredysfunksjon. Differensieringssyndrom kan forekomme med eller uten samtidig leukocytose. Kapillært lekkasjesyndrom og koagulopati kan også forekomme (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Av 80 pasienter i kliniske studier som fikk Inaqovi, var 39 % under 75 år, og 61 % var 75 år og eldre. Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom pasienter som var 75 år og eldre, og yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering kan forårsake økte myelosuppresjons- og nøytrophenirelaterte infeksjoner, for eksempel pneumoni og sepsis.

Håndtering

Det er ingen kjent motgift mot overdosering med legemidlet. Ved overdosering må pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling må iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger, cytidindeaminasehemmer, ATC-kode: L01BC58.

Virkningsmekanisme

Decitabin er en nukleosidmetabolsk hemmer som antas å utøve de antineoplastiske effektene etter fosforylering og direkte inkorporering i DNA og hemming av DNA-metyltransferase, noe som forårsaker hypometylering av DNA og celledifferensiering og/eller apoptose. Decitabinindusert hypometylering i neoplastiske celler kan gjenopprette normal funksjon til gener som er avgjørende for kontrollen av celledifferensiering og proliferasjon. Ved rask celledeling kan cytotoxisitet av decitabin også tilskrives dannelsen av kovalente bindinger mellom DNA-metyltransferase og decitabin inkorporert i DNA.

Cytidineaminase (CDA) er et enzym som er ansvarlig for nedbrytning av cytidinnukleosider, blant annet cytidinanalogue decitabin. Høye verdier av CDA i mage-tarm-kanalen og leveren nedbryter disse nukleosidene raskt og hemmer eller begrenser den orale biotilgjengeligheten. Cedazuridin hemmer CDA. Oral administrasjon av cedazuridin med decitabin øker den systemiske eksponeringen av decitabin CDA-via hemming av førstepassasjemetabolisme av decitabin i tarmkanalen og leveren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Inaqovi ble evaluert i en fase 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264), åpen, randomisert, 2-syklus, 2-sekvens overkrysningsstudie som omfattet voksne pasienter med *de novo* eller sekundær AML som definert av kriterier fra Verdens helseorganisasjon (WHO), som ikke var kandidater for standard induksjonskjemoterapi. Totalt 89 pasienter ble randomisert 1:1 til å få Inaqovi (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) oralt i syklus 1 og decitabin (20 mg/m²) intravenøst i syklus 2 (n = 44) eller omvendt rekkefølge (n = 45). Både Inaqovi og intravenøs decitabin ble administrert én gang daglig på dag 1 til og med 5 i en 28-dagers syklus. Ved start av syklus 3 fikk alle pasienter Inaqovi oralt én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager til sykdomsprogresjon, dødsfall eller uakseptabel toksisitet. To av de randomiserte pasientene fikk ikke studiebehandling, og femten ble behandlet i syklus 1 alene: 8 med Inaqovi og 7 med intravenøs decitabin.

Median behandlingsvarighet var 5 måneder (variasjon 0 til 18 måneder).

Du finner demografiske- og sykdomskaraktistikker ved baseline i tabell 3.

Tabell 3: Demografiske- og sykdomskaraktistikker ved baseline (fase 3)

Karakteristikk	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Alder (år)	
Median (min., maks.)	78 (61, 92)
Kjønn (%)	
Mann	54 (60,7)
Kvinne	35 (39,3)
ECOG-ytelsesskår (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Sykdomskategori (%)	
<i>de novo</i> AML	57 (64,0)
Sekundær AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Annen tidligere hematologisk lidelse	7 (7,9)
Behandlingsrelatert AML	7 (7,9)

Karakteristikk	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Tidligere HMA-behandling (%)	
Tidligere azacitidin	2 (2,2)
Transfusjonsavhengighet^a (%)	
RBC-transfusjonsavhengighet	37 (41,6)
Blodplatetransfusjonsavhengighet	14 (15,7)

^a Definert som dokumentasjon av ≥ 2 enheter transfusjon innen 56 dager etter første dag med studiebehandling. AML = akutt myeloid leukemi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HMA = hypometylerende agens, MDS = myelodysplastisk syndrom, RBC = rød blodcelle.

Det primære utfallet av fase 3-studien var 5 dagers kumulativ decitabin AUC mellom Inaqovi og intravenøs decitabin. Inaqovi oppnådde AUC₀₋₂₄-eksponeringer tilsvarende intravenøs infusjon av decitabin ved 20 mg² (se pkt. 5.2).

Sekundære effektendepunkter omfatter komplett respons (CR) og frekvensen av omdanning fra transfusjonsavhengighet til transfusjonsuavhengighet. Du finner forklarende sammendrag av effekt i tabell 4.

Tabell 4: Effekresultater hos pasienter med AML, studie ASTX727-02-EU AML (fase 3)

Effektendepunkter	Inaqovi (N = 89)
Komplett respons (%) [95 % KI]	21 [13,4, 31,3]
Median varighet av CR* – måneder [95 % KI]	5,8 [3,3, NE]
Median tid til CR – måneder [variasjon]	3,0 [1,8, 7,4]
Total respons [†] (%) [95 % KI]	32 [22,0, 42,2]

* Fra start av CR til tilbakefall eller dødsfall

[†] OR omfattet pasienter med best respons av CR, CRi og PR

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, NE = ikke evaluerbar, OR = total respons, PR = delvis respons.

En pasient ble ansett som transfusjonsuavhengig dersom pasienten var både RBC- og blodplatetransfusjonsfri etter behandling i ≥ 56 påfølgende dager. Blant totalt 41 pasienter (av 87 behandlede pasienter) som var avhengig av RBC- og/eller blodplatetransfusjoner ved baseline, ble 14 (34 %) uavhengig av RBC- eller blodplatetransfusjoner i løpet av 56 dager etter baseline. Av 46 pasienter som var uavhengig av både RBC- og blodplatetransfusjoner ved baseline, forble 12 (26 %) transfusjonsuavhengig i løpet av 56 dager etter baseline.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Inaqovi i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved AML. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske (PK) parametre av decitabin og cedazuridin ble undersøkt etter administrasjon av Inaqovi ved anbefalt dose hos pasienter med myelodysplastisk syndrom (MDS), kronisk myelomonocytteleukemi (KMML) og AML.

Decitabin AUC-eksponeringer tilsvarende dem oppnådd med intravenøs infusjon av decitabin ved 20 mg/m², ble oppnådd med anbefalt dose av Inaqovi i 5 påfølgende dager. Geometrisk gjennomsnittsratio

(GMR) av 5 dager total decitabin $AUC_{0-24\text{ t}}$ mellom Inaqovi og intravenøs decitabin var 99 % for pasienter med MDS/KMML og 100 % for pasienter med AML (90 % konfidensintervall [KI] henholdsvis 93 %, 106 % og 91 %, 109 % for MDS/KMML og AML).

Ved steady state (oppnådd med andre dose) var sirkulerende plasmakonsentrasjoner henholdsvis 1,8 ganger og 1,1 ganger dag 1-plasmakonsentrasjoner for decitabin og cedazuridin.

I MDS-populasjonen (høyest antall undergrupper tilgjengelig, data fra AML var tilsvarende) var gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [CV]) $AUC_{0-24\text{ t}}$ -eksponering ved steady state for decitabin 189 (55 %) ng×t/ml, og C_{maks} var 145 (55 %) ng/ml. Gjennomsnittlig $AUC_{0-24\text{ t}}$ -eksponering ved steady state for cedazuridin (dag 2) var 3 290 (45 %) ng×t/ml, og C_{maks} var 349 (49 %) ng/ml.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Inaqovi var median tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) ved steady state 3 timer (variasjon: 0,5 til 7,9) for cedazuridin og 1 time (variasjon: 0,3 til 3) for decitabin. Samtidig administrert med cedazuridin økte decitabin oralt relativ biotilgjengelighet for å oppnå systemiske AUC-eksponeringer sett med intravenøs decitabin. Biotilgjengeligheten av cedazuridin var 20,7 % (variasjon: 12,7 % til 25,6 %).

I en overkrysningsstudie av mateffekt utført hos 16 pasienter, reduserte administrasjon av legemidlet med et fettrikt måltid med høyt kaloriinnhold den totale decitabineksponeringen (AUC) med ca. 40 % og C_{maks} med 54 %. Tid til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) for cedazuridin var lett forsinket, men den systemiske eksponeringen ble ikke signifikant påvirket av måltidet.

Distribusjon

Decitabin

Decitabin bindes ca. 5 % til humane plasmaproteiner *in vitro*. Geometrisk gjennomsnitt (CV %) av tydelig distribusjonsvolum ved steady state er 417 l (54 %).

Cedazuridin

Cedazuridin bindes ca. 35 % til humane plasmaproteiner *in vitro*. Geometrisk gjennomsnitt (CV %) av tydelig distribusjonsvolum for cedazuridin er 296 l (51 %).

Biotransformasjon

Decitabin

Decitabin metaboliseres hovedsakelig via desaminering av cytidindeaminaser samt fysiokjemisk nedbrytning ved fysiologiske tilstander.

Cedazuridin

Den primære metabolske banen for cedazuridin er omdanning til epimerforbindelse ved fysiokjemisk omdanning i mage-tarm-kanalens preabsorpsjon.

Eliminasjon

Decitabin

Etter én oral dose med Inaqovi var gjennomsnittlig (CV %) halveringstid for terminal eliminasjon ($t_{1/2}$) av decitabin 1,2 (23 %) timer. Tydelig oral clearance (CL/F) var 197 l/t ved steady state. Den viktigste eliminasjonsbanen for decitabin er metabolsk/nedbrytning. Metabolitter og nedbrytningsstoffer utskilles hovedsakelig renalt.

Cedazuridin

Etter én oral dose med Inaqovi var gjennomsnittlig (CV %) $t_{1/2}$ av cedazuridin 6,3 (18 %) timer. Gjennomsnittlig (CV %) tydelig oral clearance (CL/F) var 25,6 (159 %) l/t ved steady state.

De to viktigste eliminasjonsbanene for cedazuridin er renal eliminasjon som overordnet legemiddel, og omdanning til epimerforbindelse (som deretter utskilles renalt). Etter én oral dose med 100 mg radiomerket cedazuridin ble 46 % (17,1 % uendret) av den administrerte dosen gjenfunnet i urin, og 51 % ble gjenfunnet i avføringen.

Linearitet/ikke-linearitet

En omtrentlig doseproporsjonal økning i maksimale konsentrasjoner (C_{maks}) og AUC over doseringsintervallet ble observert for decitabin over en dosevariasjon fra 20 mg til 40 mg i kombinasjon med 100 mg cedazuridin.

Eksposering for cedazuridin over dosevariasjonen evaluert fra 40 mg til 100 mg én gang daglig, var doseproporsjonal.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, kroppsvekt og kroppsoverflate hadde ikke en klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske parametrene av decitabin eller cedazuridin etter dosering med Inaqovi.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til decitabin og cedazuridin har ikke blitt formelt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med normal nyrefunksjon (N = 65) samt mild (N = 129) og moderat (N = 103) nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i de kliniske studiene. Nedsatt nyrefunksjon øker eksponeringen av cedazuridin (da renal eliminasjon av overordnet legemiddel er en viktig eliminasjonsbane) og potensielt øker eksponeringen av decitabin (som følge av hemming av decitabinmetabolisme forårsaket av økt cedazuridineksponering). Decitabin metaboliseres hovedsakelig og utskilles ikke renalt som uendret legemiddel. Kun tre pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ingen pasienter med nyresykdom i sluttfasen ble inkludert i studiene. Se pkt. 4.2 og 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken av decitabin og cedazuridin har ikke blitt formelt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Svært få pasienter med nedsatt leverfunksjon ble inkludert i de kliniske studiene. Store effekter av nedsatt leverfunksjon på decitabin- eller cedazuridineksponering forventes ikke, da cedazuridin ikke metaboliseres hepatisk og decitabin metaboliseres av cytidindeaminase, noe som finnes i flere vev.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet, mutagenese og svekkelse av fertilitet

Karsinogenitetsstudier med decitabin, cedazuridin eller kombinasjonen har ikke blitt utført.

Decitabin var mutagen i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Decitabin økte mutasjonsfrekvensen i L5178Y-lymfomceller fra mus, og mutasjoner ble produsert i et *Escherichia coli* lac-I transgen i kolon-DNA fra decitabinbehandlede mus. Decitabin forårsaket kromosomale omleiringer hos bananfluelarver.

Cedazuridin ble mutagen i omvendt bakteriell mutasjonsanalyse (Ames-analyse) og var gentoksisk i *in vitro*-kromosomavviksstudien ved bruk av humane lymfocytter. Cedazuridin var negativ for gentoksisitetsvurderingen i tre *in vivo*-studier, blant annet mikronukleus hos mus, Comet-analysen og Pig-A-analysen.

Studier av fertilitet og toksisitet ved gjentatt dosering hos dyr viste alvorlige utfall på reproduksjonsfunksjon og fertilitet.

Hos hannmus som fikk intraperitoneale injeksjoner med 0,15, 0,3 eller 0,45 mg/m² decitabin (ca. 0,3 til 1 % anbefalt klinisk dose) 3 ganger i uken i 7 uker, ble testikkelvekt redusert, unormal histologi ble observert og signifikante reduksjoner i spermtall ble funnet ved doser $\geq 0,3$ mg/m². Hos hunner paret med hanner dosert med $\geq 0,3$ mg/m² decitabin, ble graviditetsraten redusert, og preimplantasjonstapet økte signifikant.

Decitabin ble administrert oralt til hannrotter ved 0,75, 2,5 eller 7,5 mg/kg/dag i sykluser på 5 dager på / 23 dager av i totalt 90 dager. Lav testikkel- og bitestikkelvekt, unormal histologi og redusert spermtall ble observert ved doser $\geq 0,75$ mg/kg (ca. ≥ 3 ganger eksponeringen hos pasienter ved anbefalt klinisk dose basert på AUC).

Cedazuridin administrert oralt til hann- og hunnmus ved 100, 300 eller 1 000 mg/kg/dag i sykluser på 7 dager på / 21 dager av i totalt 91 dager. Bivirkninger, blant annet histologi i testikler, bitestikler og eggstokker, samt redusert spermtall ble observert ved 1 000 mg/kg dose (ca. 108 ganger eksponeringen hos pasienter ved anbefalt klinisk dose). Disse funnene viste holdepunkter for reversibilitet etter 3 uker av-dose.

Teratogene effekter

Litteraturen gir holdepunkter for at decitabin har karsinogen potensial. Tilgjengelige data fra *in vitro*- og *in vivo*-studier gir tilstrekkelige holdepunkter for at decitabin har gentoksisk potensial. Data fra litteraturen indikerer også at decitabin har bivirkninger på alle aspekter av reproduksjonssyklusen, blant annet fertilitet, embryo/føtal utvikling og postnatal utvikling. Toksisitetstester ved gjentatt dosering i flere sykluser hos rotter og kaniner indikerte at primær toksisitet var myelosuppresjon, blant annet effekter på benmarg, som var reversibel ved seponering av behandling. Gastrointestinal toksisitet ble også observert samt testikkelatrofi hos hanner som ikke ble reversert i løpet av de planlagte restitusjonsperiodene.

Administrasjon av decitabin til nyfødte/unge rotter viste en sammenlignbar generell toksisitetsprofil som hos eldre rotter. Nevroatferdsmessig utvikling og reproduksjonskapasitet var upåvirket når neonatale/unge rotter ble behandlet med dosenivåer som induserte myelosuppresjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E 464)
Krysskarmellosenatrium (E 466)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E 572)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Polyetylen glykol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av PVC/aluminium med laminert tørkemiddel (3 lag kald formbar aluminiumsplast).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering av Inaqovi filmdrasjerte tabletter

Håndtering av Inaqovi filmdrasjerte tabletter skal følge retningslinjene for håndtering av cytotoksiske legemidler i henhold til gjeldende lokal anbefaling og/eller forskrifter.

Så lenge det ytre belegget på tablettene er intakt, er det ingen risiko ved håndtering av Inaqovi filmdrasjerte tabletter.

Inaqovi filmdrasjerte tabletter skal ikke knuses eller deles.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med relevante lokale krav med hensyn til kassering av cytotoksiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1756/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inaqovi 35 mg / 100 mg filmdrasjerte tabletter
decitabin/cedazuridin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
5 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Tablettene skal svelges hele. Ikke tygg, knus eller del tablettene.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1756/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inaqovi 35 mg / 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inaqovi 35 mg / 100 mg tabletter
decitabine/cedazuridine

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Inaqovi 35 mg / 100 mg filmdrasjerte tabletter

decitabin/cedazuridin
(decitabine/cedazuridine)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inaqovi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inaqovi
3. Hvordan du bruker Inaqovi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inaqovi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inaqovi er og hva det brukes mot

Hva Inaqovi er

Inaqovi er et kreftlegemiddel. Det inneholder virkestoffene decitabin og cedazuridin.

Hva Inaqovi brukes mot

Inaqovi brukes alene til å behandle akutt myeloid leukemi (AML) hos voksne når kjemoterapi ikke anses som hensiktsmessig. Du får Inaqovi når du blir diagnostisert med AML.

AML er en krefttype som påvirker de hvite blodcellene som kalles myeloide celler. Myeloide celler formerer seg og vokser svært raskt i benmarg og blod ved AML.

Slik virker Inaqovi

Inaqovi inneholder to virkestoffer som virker forskjellig. Decitabin virker ved å stoppe kreftcellene fra å vokse. Det dreper også kreftceller. Cedazuridin påvirker ikke kreftcellene direkte, men det hemmer nedbrytningen av decitabin. Dette øker mengden decitabin som er tilgjengelig i kroppen, og bidrar dermed til å øke effekten av decitabin.

2. Hva du må vite før du bruker Inaqovi

Bruk ikke Inaqovi

- dersom du er allergisk overfor decitabin eller cedazuridin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer (se avsnitt 2, Amming).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Inaqovi dersom du:

- har lungeproblemer
- har leverproblemer
- har nyreproblemer
- har hjerteproblemer

Benmargssuppresjon og «differensieringssyndrom»

Inaqovi kan forårsake alvorlig benmargssuppresjon (en tilstand der benmargen ikke produserer tilstrekkelig med blodceller) eller en alvorlig immunreaksjon som kalles «differensieringssyndrom».

Begge kan være dødelige.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du merker tegn og symptomer (du finner symptomer i avsnitt 4).

Kardiovaskulær sykdom

Snakk med lege dersom du har hatt hjerteproblemer, slik at du kan overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt.

Blodprøver

Du kommer til å ta blodprøver under behandlingen. Disse tas før du starter behandlingen med Inaqovi, ved start av hver behandlingssyklus eller dersom du merker tegn og symptomer på benmargssuppresjon. Disse prøvene skal kontrollere at:

- du har tilstrekkelig med blodceller
- leveren og nyrene fungerer riktig

Legen kan endre eller utsette dosen med Inaqovi. Legen kan også gi deg legemidler som bidrar til å hindre infeksjoner.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke få Inaqovi. Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Inaqovi

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før du starter behandlingen med Inaqovi. Inaqovi kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker, spesielt dersom du tar følgende legemidler for å behandle:

- kreft, for eksempel cytarabin, gemcitabin eller azacitidin

Graviditet, prevensjon, amming og fertilitet

Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke ta Inaqovi under graviditet, fordi det kan skade det ufødte barnet ditt. Graviditetstest anbefales før oppstart av behandlingen med Inaqovi dersom du kan bli gravid.

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon både under behandlingen med Inaqovi og i 6 måneder etter inntak av siste dose med Inaqovi.

Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Inaqovi og i 3 måneder etter siste dose.

Snakk med lege om hvilken prevensjon som er mest effektiv.

Amming

Du skal ikke amme under behandlingen med Inaqovi. Dette er fordi det er ukjent om Inaqovi skilles ut i morsmelk og om dette kan skade barnet ditt.

Mannlig og kvinnelig fertilitet

Inaqovi kan påvirke fertilitet. Det er ikke kjent om effekten på fertilitet er permanent. Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du har noen bekymringer eller dersom du ønsker å bevare sæd eller fryse ned egg før oppstart av behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Inaqovi kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom du føler deg trett eller svimmel etter inntak av Inaqovi, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

Inaqovi inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Inaqovi

En lege med erfaring innen bruken av kreftlegemidler forskriver dette legemidlet til deg. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett én gang daglig de første 5 dagene av en behandlingssyklus. Dette etterfølges av 23 dager uten å ta dette legemidlet. En behandlingssyklus har 28 dager.

- Svelg tablettene hele, med vann, til omtrent samme tid hver dag.
- Ikke tygg, knus eller del tablettene for å unngå hudkontakt eller pulverisert legemiddel i luften.
- Siden inntak av Inaqovi med mat kan redusere legemidlets effekt, skal Inaqovi tas uten mat. Ta Inaqovi 2 timer før eller 2 timer etter et måltid.

Inaqovi tas vanligvis i minst 4 sykluser. Legen tar regelmessige blodprøver for å kontrollere hvor godt du responderer på behandlingen. Legen kan utsette dosen og endre totalt antall sykluser avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

Dersom du kaster opp

Dersom du kaster opp etter inntak av en dose, skal du ikke ta en ekstra dose den dagen. Ta den neste dosen neste dag til vanlig tid.

Legen kan forskrive ytterligere legemiddel som skal tas før hver Inaqovi-dose, for å unngå kvalme eller oppkast under behandlingen.

Dersom du tar for mye av Inaqovi

Overdosering kan føre til benmargssuppresjon, sepsis eller lungebetennelse (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger). Dersom du tar mer Inaqovi enn du skal, må du **oppsøke lege umiddelbart**.

Dersom du har glemt å ta Inaqovi

Dersom du glemmer en dose innen 12 timer etter at du vanligvis trenger å ta den, skal du ta den glemte dosen så snart som mulig og gjenoppta det normale doseringsregimet.

Dersom du glemmer en dose etter 12 timer eller mer: Ikke ta en dose, og ta neste dose neste dag til vanlig tid. Forleng doseringsperioden med én dag for hver glemte dose. Pass på at du fullfører totalt 5 dager for hver syklus.

Dersom du avbryter behandling med Inaqovi

Dersom du avbryter behandlingen med dette legemidlet, kan ikke kreften kontrolleres mer, og symptomene fra kreften kan komme tilbake. Du skal derfor kun avbryte behandlingen med dette legemidlet dersom legen sier det.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål om hvordan du skal ta dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk umiddelbart med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- **Feber:** Dette kan være tegn på en infeksjon forårsaket av lavt antall hvite blodceller (**svært vanlige** – kan påvirke mer enn 1 av 10 personer).
- **Brystmerter eller kortpustethet (med eller uten feber eller hoste):** Disse kan være tegn på lungebetennelse (**svært vanlige** – kan påvirke mer enn 1 av 10 personer) eller betente lunger (interstitiell lungesykdom (forekomst er ikke kjent)).
- **Blødning, blant annet blod i avføringen eller neseblod eller enklere å få blåmerker:** Dette kan være tegn på lavt antall blodceller (blodplater og røde blodceller) (**vanlige** – kan påvirke opptil 1 av 10 personer).
- **Problemer med å bevege seg, snakke, forstå eller se, plutselig alvorlig hodepine, anfall, nummenhet eller svakhet i en del av kroppen:** Disse kan være tegn på blødning i hodet (**vanlige** – kan påvirke opptil 1 av 10 personer).
- **følelse av svimmelhet eller besvimelse, forvirring eller desorientering, svakhet, kortpustethet, redusert vannlating, diaré, kvalme/oppkast, feber, kuldeskjelvinger eller føle seg svært kald, klam hud eller svette eller hoste:** Disse kan være tegn og symptomer på en infeksjon i blodet (sepsis) (**svært vanlige** – kan påvirke mer enn 1 av 10 personer).
- **Feber, hoste pustevansker, utslett, redusert urin, hypotensjon (lavt blodtrykk), hevelse i armer eller ben og rask vektøkning:** Disse kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon (differensieringssyndrom) (forekomst er ikke kjent).

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon
- infeksjon forårsaket av bakterier, virus eller sopp
- høye blodsukkerverdier

- sår i munn eller på tunge på grunn av smertefull betennelse i munnen
- diaré
- kvalme og oppkast
- endrede leverfunksjonsprøver (økt ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, bilirubin)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- bihulebetennelse
- hodepine
- betent tarm (nøytropen kolitt)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- fall i antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater
- plutselig feber med flere røde eller blårøde hevede smertefulle flekker på huden, vanligvis på armer, ben, bryst, ansikt eller hals. («Akutt febril nøytrofil dermatose» eller «Sweets syndrom»)
- hjertemuskelsykdom

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inaqovi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister/strip etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inaqovi

- Virkestoffer er decitabin og cedazuridin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.
- Andre innholdsstoffer er:
Inaqovi inneholder laktose og natrium, se avsnitt 2.
Tablettkjerne
laktosemonohydrat, hypromellose (E 464), krysskarmellosenatrium (E 466), silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat (E 572).
Filmdrasjering
polyvinylalkohol (E 1203), titandioksid (E 171), polyetylglykol (E 1521), talkum (E 553b), jernoksid, rødt (E 172).

Hvordan Inaqovi ser ut og innholdet i pakningen

Inaqovi er røde, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, 14 mm diameter, glatte på én side og preget med «H35» på den andre siden.

De leveres i folieblisterpakninger som inneholder 5 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).