ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 306 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Czerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletka o średnicy 14 mm, gładka po jednej stronie i z wytłoczonym napisem „H35” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Inaqovi jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu przeciwnowotworowym.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Inaqovi to 1 tabletka raz na dobę przyjmowana w dniach od 1 do 5 każdego 28-dniowego cyklu.

Cykle należy powtarzać co 28 dni. Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 4 cykle, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności. Całkowita lub częściowa odpowiedź może nastąpić później niż po ukończeniu 4 cykli.

- Nie zaleca się zastępowania produktem dożylnym decytabiny w trakcie cyklu leczenia.

- W celu zminimalizowania nudności i wymiotów przed przyjęciem każdej dawki należy rozważyć zastosowanie premedykacji obejmującej standardową terapią przeciwwymiotną (patrz punkt 4.4).
- Należy rozważyć opóźnienie podania lub zmniejszenie dawki na cykl u pacjentów, u których występują objawy toksyczności hematologicznej i innej niż hematologiczna (patrz „Modyfikacje dawkowania").

Dawka pominięta lub zwrócona

- Jeśli pacjent pominął przyjęcie dawki i nie upłynęło jeszcze 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia dawki, należy przyjąć jak najszybciej pominiętą dawkę, a następnie kontynuować regularny schemat przyjmowania.
  Jeśli pacjent pominął przyjęcie dawki o 12 godzin lub więcej, musi poczekać i przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia o zwykłej porze, a następnie przedłużyć okres dawkowania o jeden dzień dla każdej pominiętej dawki, aby ukończyć 5 dawek dobowych dla każdego cyklu.
- Jeśli pacjent wymiotuje po podaniu dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki tego dnia. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze i wznowić normalne dawkowanie dobowe, bez przedłużania okresu dawkowania.

Modyfikacje dawkowania

Hematologiczne działania niepożądane

Należy opóźnić kolejny cykl leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofili (BLN) jest mniejsza niż $1{,}0 \times 10^9$/l, a liczba płytek krwi jest mniejsza niż 50×10^9/l w przypadku braku czynnej choroby. Należy monitorować morfologię krwi do czasu, aż BLN będzie wynosić $1{,}0 \times 10^9$/l lub więcej, a liczba płytek krwi będzie wynosić 50×10^9/l lub więcej.

W przypadku braku czynnej choroby:

- W przypadku wystąpienia poprawy parametrów hematologicznych (BLN co najmniej $1{,}0 \times 10^9$/l i liczba płytek krwi co najmniej 50×10^9/l) w ciągu 2 tygodni od ostatniego cyklu leczenia, leczenie należy kontynuować z tą samą dawką.
- Jeśli nie nastąpi poprawa parametrów hematologicznych (BLN co najmniej $1{,}0 \times 10^9$/l i liczba płytek krwi co najmniej 50×10^9/l) w ciągu 2 tygodni od ostatniego cyklu leczenia:
  - Leczenie należy opóźnić o 2 dodatkowe tygodni ORAZ
  - Pacjent musi wznowić leczenie zmniejszoną dawką w dniach od 1 do 4. Jeśli zmniejszona czynność szpiku kostnego (mielosupresja) nadal utrzymuje się po zmniejszeniu dawki, należy rozważyć kolejne zmniejszenie dawki w kolejności wymienionej w tabeli 1.
  - Dawkę należy utrzymać lub zwiększyć w kolejnych cyklach, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pacjenci z czynną chorobą powinni być leczeni co najmniej 4 cyklami leczenia.

Tabela 1: Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku mielosupresji

Zmniejszenie dawki	Dawka
Pierwsze	Jedna tabletka raz na dobę w dniach od 1 do 4
Drugie	Jedna tabletka raz na dobę w dniach od 1 do 3
Trzecie	Jedna tabletka raz na dobę w dniach 1, 3 i 5

Należy stosować leczenie wspomagające w przypadku utrzymującej się ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.4).

Niehematologiczne działania niepożądane

Kolejne cykle leczenia należy opóźnić w przypadku następujących niehematologicznych działań niepożądanych i wznowić je w tej samej lub zmniejszonej dawce po ustąpieniu działań:

- stężenie kreatyniny w surowicy 2 mg/dl lub większe
- stężenie bilirubiny w surowicy 2 × górna granica normy (GGN) lub większe
- stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AlAT) i aminotransferazy alaninowej (AspAT) 2 × górna granica normy lub większe
- czynne lub niekontrolowane zakażenie.

Modyfikacje dawki w przypadku wszystkich innych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego powinny odbywać się zgodnie z wytycznymi placówki opieki zdrowia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie oceniano potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów, u których nastąpi pogorszenie czynności wątroby, należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m^2). Ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych należy monitorować pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do 59 ml/min/1,73 m^2). Nie badano produktu Inaqovi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 15 do 29 ml/min/1,73 m^2) lub schyłkową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Inaqovi u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Inaqovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy spożywać pokarmu na 2 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu produktu leczniczego, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności (patrz punkt 4.5).

Tabletek nie wolno żuć, kruszyć ani łamać, aby uniknąć kontaktu ze skórą lub uwalniania substancji czynnej do powietrza.

Inaqovi jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Procedury właściwego postępowania z produktem i usuwania produktu leczniczego podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Podczas leczenia może dojść do poważnego lub zakończonego zgonem zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym cyklem i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy przeprowadzić badanie morfologii krwi, aby monitorować odpowiedź i objawy toksyczności.
W zależności od przypadku należy podawać czynniki wzrostu i terapie przeciwzakaźne w celu leczenia lub profilaktyki. Następny cykl należy opóźnić i wznowić w tej samej lub zmniejszonej dawce, zgodnie z zaleceniami (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i niezwłocznie podjąć leczenie.

Neutropenia

W przypadku neutropenii leczenie wspomagające obejmuje profilaktyczne podawanie antybiotyków i (lub) wsparcie w postaci podawania czynnika wzrostu (np. G-CSF) zgodnie z wytycznymi placówki opieki zdrowia. Sytuacje, w których podanie należy opóźnić – patrz punkt 4.2.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów otrzymujących dożylnie decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) (w tym nacieków płucnych, organizującego się zapalenia płuc i zwłóknienia płuc) bez oznak etiologii zakaźnej. Pacjenci z ostrym początkiem lub niewyjaśnionym nasileniem objawów płucnych muszą zostać poddani starannej ocenie w celu wykluczenia ILD. W przypadku potwierdzenia ILD należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby. Badania czynności wątroby należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min). Badania czynności nerek należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Choroba serca

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie lub klinicznie niestabilną chorobą serca zostali wyłączeni z badań klinicznych i dlatego nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. Po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem decytabiny dożylnej zgłaszano przypadki kardiomiopatii z dekompensacją serca, w niektórych przypadkach odwracalnej po zaprzestaniu leczenia, zmniejszeniu dawki lub leczeniu korygującym (patrz punkt 4.8). Pacjenci, zwłaszcza ci z chorobami serca w wywiadzie, muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca.

Zespół różnicowania

W okresie po wprowadzeniu do obrotu w związku z podawaniem dożylnie decytabiny zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego również jako zespół kwasu retinowego) (patrz punkt 4.8). Zespół różnicowania może powodować zgon (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie i monitorowanie hemodynamiczne przy pierwszym wystąpieniu objawów lub objawów sugerujących zespół różnicowania. Leczenie należy tymczasowo przerwać do czasu ustąpienia objawów, a w przypadku wznowienia leczenia należy zachować ostrożność.

Podawanie leków przeciwwymiotnych

Podczas leczenia mogą wystąpić nudności i wymioty. W celu zminimalizowania nudności i wymiotów należy rozważyć zastosowanie standardowej terapii przeciwwymiotnej przed podaniem każdej dawki.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Inaqovi

Decytabina i cedazurydyna nie są substratami ani inhibitorami aktywności cytochromu P450 (CYP450), dlatego nie oczekuje się interakcji z inhibitorami lub lekami indukującymi aktywność CYP.

Inhibitory deaminazy cytydyny

Ponieważ decytabina jest substratem enzymu deaminazy cytydyny (ang. cytidine deaminase, CDA), który metabolizuje decytabinę, powodując powstanie nieczynnej postaci deaminowanej, należy unikać innych produktów leczniczych hamujących aktywność enzymu CDA, ponieważ jednoczesne podawanie może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na decytabinę.

Wpływ produktu leczniczego Inaqovi na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze metabolizowane przez deaminazę cytydyny

Cedazurydyna jest inhibitorem aktywności enzymu CDA, a tym samym zwiększa ekspozycję na decytabinę po podaniu doustnym. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Inaqovi z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzym CDA (tj. z cytarabiną, gemcytabiną, azacytydyną) może

prowadzić do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej wraz z możliwościa zwiększonego działania toksycznego tych produktów leczniczych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Inaqovi z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez enzym CDA.

Pokarm

Wykazano, że całkowite narażenie na decytabinę zmniejsza się, gdy decytabina jest podawana z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne decytabiny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę podczas terapii produktem leczniczym Inaqovi i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i należy ich pouczyć, by nie płodzili dziecka w trakcie przyjmowania produktu Inaqovi i w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Nie badano stosowania decytabiny i cedazurydyny z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania decytabiny i cedazurydyny u kobiet w ciąży.

Na podstawie wyników badań działania toksycznego na zarodki i płody przeprowadzonych na zwierzętach (patrz punkt 5.3) stwierdzono, że produkt leczniczy Inaqovi może wywierać szkodliwe działanie na płód, gdy jest podawany kobietom w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Inaqovi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Jeśli produkt leczniczy Inaqovi jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy decytabina, cedazurydyna lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Produkt leczniczy Inaqovi jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak jest dostępnych danych z badań prowadzonych z udziałem ludzi dotyczących wpływu decytabiny i cedazurydyny na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy obserwowano toksyczne działanie na jajniki i jądra, w tym działanie mutagenne. Ze względu na możliwość niepłodności w wyniku leczenia przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady w sprawie przechowania nasienia, a kobiety w wieku rozrodczym powinny zasięgnąć porady w sprawie

przechowywania komórek jajowych w niskich temperaturach. Przed rozpoczęciem leczenia lub planowaniem ciąży należy rozważyć powyższe wskazówki (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Inaqovi wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia mogą u nich wystąpić takie działania niepożądane jak niedokrwistość. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Inaqovi oceniano w jednym badaniu III fazy (ASTX727-02-UE), w którym 80 pacjentów z AML otrzymywało produkt leczniczy. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Inaqovi opisano poniżej i odzwierciedla on znany profil bezpieczeństwa stosowania decytabiny w postaci dożylnej.

Wśród 80 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie, najczęstszą reakcją niepożądaną leku (≥ 20%), w tym stopnia ≥ 3. była małopłytkowość.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były gorączka neutropeniczna i zapalenie płuc.

Zgony podczas leczenia nastąpiły u 24% pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zgonu obejmowały zapalenie płuc (8%), posocznicę (3%) i krwotok do ośrodkowego układu nerwowego w warunkach małopłytkowości (3%).

Trwałe przerwanie leczenia wystąpiło u 14% pacjentów podczas leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym powodującym trwałe przerwanie leczenia było zapalenie płuc (5%).

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów. Najczęstszą reakcją niepożądaną powodującą przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki było zahamowanie czynności szpiku kostnego występujące u 19% pacjentów (n = 15) (neutropenia [13%, n = 10], gorączka neutropeniczna [5%, n = 4] i małopłytkowość [3%, n = 2]). Reakcja niepożądana w postaci zapalenia płuc doprowadziła do przerwania leczenia i zmniejszenia dawki u 5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena bezpieczeństwa działań niepożądanych opiera się w dużej mierze na doświadczeniach ze stosowaniem produktu leczniczego Dacogen u pacjentów z AML. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Inaqovi u dorosłych pacjentów oceniano w populacji bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z AML z jednego badania III fazy (ASTX727-02-EU, N = 80).

Wśród 80 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Inaqovi, 38% było narażonych przez 6 miesięcy lub dłużej, a 6% było narażonych na działanie leku przez ponad rok.

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane związane z produktem leczniczym Inaqovi (N = 80) lub związane z decytabiną podawaną dożylnie według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W ramach każdego układu i narządu kolejność działań niepożądanych leku jest podana według częstości ich występowania, a następnie w kolejności według malejącego nasilenia. Odpowiednia kategoria częstości dla każdej reakcji niepożądanej leku jest zdefiniowana jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100

do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Inaqovi lub podczas leczenia decytabiną w postaci dożylnej u pacjentów z AML

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Terminy MedDRA[a]**	**AML (N = 80)**			
		Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wszystkich stopni		**CTCAE 3-4 stopnia**	
		%	**Częstość**	**%**	**Częstość**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wszystkie pozostałe zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze)[b]	50,0	Bardzo często	25,0	Bardzo często
	Zapalenie płuc[c]	23,8	Bardzo często	18,8	Bardzo często
	Posocznica[d]	10,0	Bardzo często	6,3	Często
	Zakażenie dróg moczowych[e]	17,5	Bardzo często	2,5	Często
	Zapalenie zatok (w tym grzybicze[f] i bakteryjne[g])	2,5	Często	2,5	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia[h]	81,3	Bardzo często	67,5	Bardzo często
	Małopłytkowość[h,i]	73,8	Bardzo często	67,5	Bardzo często
	Niedokrwistość[h]	67,5	Bardzo często	60,0	Bardzo często
	Neutropenia[h,j]	41,8	Bardzo często	41,8	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	28,8	Bardzo często	26,3	Bardzo często
	Pancytopenia[k]	Nieznana	Niezbyt często[k]	Nieznana	Niezbyt często[k]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół różnicowania[l]	Nieznana	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia[h,m]	61,1	Bardzo często	4,2	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[n]	2,5	Często	Nieznana	Często[n]
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia[o]	Nieznana	Niezbyt często	Nieznana	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminy MedDRA[a]	AML (N = 80)			
		Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wszystkich stopni		CTCAE 3-4 stopnia	
		%	Częstość	%	Częstość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa[n]	6,3	Często	Nieznana	Często[n]
	Śródmiąższowa choroba płuc[l]	Nieznana	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej[p]	10,0	Bardzo często	1,3	Często
	Nudności[q]	21,3	Bardzo często	Nieznana	Niezbyt często[q]
	Biegunka[r]	13,8	Bardzo często	Nieznana	Często[r]
	Wymioty[r]	12,5	Bardzo często	Nieznana	Często[r]
	Neutropeniczne zapalenie jelita grubego[s]	1,3	Często	1,3	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej[h,t]	30,6	Bardzo często	2,8	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[h,u]	28,8	Bardzo często	2,7	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej[h,v]	43,7	Bardzo często	0	Nie dotyczy
	Zwiększenie stężenia bilirubiny[h,w,q]	23,3	Bardzo często	Nieznana	Niezbyt często[f]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta)[x]	Nieznana	Niezbyt często [x]	Nie dotyczy [y]	Nie dotyczy [y]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka[z]	23,8	Bardzo często	1,3	Często

[a] Odpowiednia kategoria częstości dla każdej reakcji niepożądanej powodowanej przez lek opiera się na konwencji CIOMS III

[b] Pogrupowane terminy obejmują ropień odbytu, zakażenie odbytu i odbytnicy, bakteriemia, zapalenie tkanki łącznej, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, zakażenie koronawirusem, dodatni wynik testu na obecność koronawirusa, bakteriemia enterokokowa, wirusowe zapalenie jelit, rumień, bakteriemia Escherichia, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, obrzęk dziąseł, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie, bakteriemia Klebsiella, przekrwienie nosa, zapalenie nosogardła, kandydoza jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, kandydoza ustno-gardłowa, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie przyzębia, zapalenie gardła, zapalenie błon surowiczych, bakteriemia Pseudomonas, bakteriemia gronkowcowa, zakażenie gronkowcowe, bakteriemia paciorkowcowa, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie skóry, ropień zęba, zakażenie zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusem Varicella zoster

[c] Pogrupowane terminy obejmują zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc

[d] Pogrupowane terminy obejmują posocznicę, wstrząs septyczny, drożdżycę ogólnoustrojową, urosepsę
[e] Pogrupowane terminy obejmują bakteriomocz, zapalenie pęcherza moczowego, dyzurię, zakażenie układu moczowego wywołane przez Escherichia, zakażenie układu moczowego, zakażenie układu moczowego enterokokowe
[f] Pogrupowane terminy obejmują zapalenie zatok wywołane przez Aspergillus, grzybicze zapalenie zatok
[g] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano bakteryjnego zapalenia zatok, jednak zapalenie zatok (nieokreślony mikroorganizm) obserwowano w badaniach klinicznych z użyciem dożylnej postaci decytabiny z częstością występowania „często" (3%, 1%)
[h] Na podstawie wartości laboratoryjnych
[i] Małopłytkowość może prowadzić do krwawienia i reakcji krwotocznych, które mogą być śmiertelne
[j] Zmniejszenie liczby neutrofili (n = 79)
[k] Pancytopenia, w tym zdarzenia śmiertelne, nie była obserwowana w badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi, jednak była obserwowana w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny podawanej dożylnie z częstością występowania „niezbyt często" (< 1%)
[l] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano zespołu różnicowania ani śródmiąższowej choroby płuc, jednak obserwowano je po wprowadzeniu do obrotu z użyciem decytabiny w postaci dożylnej
[m] Hiperglikemia (n = 72)
[n] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano bólu głowy i krwawienia z nosa stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny w postaci dożylnej z częstością występowania „często" (1% i 2%)
[o] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano kardiomiopatii, jednak obserwowaną ją w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny w postaci dożylnej z częstością występowania „niezbyt często" (< 1%)
[p] Pogrupowane terminy obejmują wrzód aftowy, zapalenie języka, dyskomfort w jamie ustnej, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, ból zęba
[q] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano nudności ani zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny w postaci dożylnej z częstością występowania „niezbyt często" (< 1%)
[r] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano biegunki ani wymiotów stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny w postaci dożylnej z częstością występowania „często" (2% i 1%)
[s] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano zapalenia kątnicy (w tym zdarzeń śmiertelnych), jednak obserwowano je po wprowadzeniu do obrotu z zastosowaniem decytabiny w postaci dożylnej
[t] Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (n = 72)
[u] Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 73)
[v] Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (n = 71)
[w] Zwiększenie stężenia bilirubiny (n = 73)
[x] W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej, jednak obserwowano ją w badaniach klinicznych z użyciem decytabiny w postaci dożylnej (wszystkie stopnie) z częstością występowania „niezbyt często" (< 1%)
[y] Nie dotyczy (stopnia 3-4): nie zaobserwowano reakcji niepożądanej leku w przypadku produktu leczniczego Inaqovi ani decytabiny w postaci dożylnej ani w badaniach klinicznych, ani po wprowadzeniu do obrotu
[z] Pogrupowane terminy obejmują dreszcze i gorączkę.
CTCAE= Standardowe Kryteria Terminologiczne Działań Niepożądanych

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane leku

Najczęściej zgłaszane hematologiczne działania niepożądane związane z lekiem obejmowały leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenię i gorączkę neutropeniczną. Te działania niepożądane leku są objawami zahamowania czynności szpiku kostnego i mogą występować jako pancytopenia.

U pacjentów otrzymujących lek zgłaszano ciężkie działania niepożądane związane z krwawieniem, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego i krwotok mózgowy w kontekście ciężkiej małopłytkowości. Krwawienie może również wystąpić w obrębie oczu, skóry i błon śluzowych (jama ustna i odbytnica).

W przypadku hematologicznych działań niepożądanych leku należy prowadzić rutynowe monitorowanie morfologii krwi i, jeśli jest to wymagane, wdrożyć wczesne podawanie leczenia wspomagającego. W przypadku neutropenii leczenie wspomagające obejmuje profilaktyczne podawanie antybiotyków i (lub) wsparcie w postaci podawania czynnika wzrostu (np. G-CSF), a w przypadku niedokrwistości lub małopłytkowości – przetoczenia krwi zgodnie z wytycznymi placówki opieki zdrowia. Sytuacje, w których podanie leku należy opóźnić – patrz punkt 4.2.

Działania niepożądane leku obejmujące zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów otrzymujących leczenie zgłaszano ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniem, z potencjalnie śmiertelnym skutkiem, takie jak wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc i inne zakażenia (wirusowe, bakteryjne i grzybicze).

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia zgłaszano występowanie zapalenia jelit, w tym neutropenicznego zapalenia jelita grubego. Zapalenie jelit może prowadzić do powikłań septycznych i mogą prowadzić do zgonu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów otrzymujących dożylnie decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym nacieków płucnych, organizującego się zapalenia płuc i zwłóknienia płuc) bez oznak etiologii zakaźnej.

Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących decytabinę dożylnie zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego również jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może prowadzić do zgonu, a objawy i wyniki kliniczne obejmują zaburzenia oddechowe, nacieki płucne, gorączkę, wysypkę, obrzęk płuc, obrzęk obwodowy, szybki przyrost masy ciała, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Zespół różnicowania może wystąpić z towarzyszącą mu leukocytozą lub bez niej. Może również wystąpić zespół wycieku kapilarnego i koagulopatia (patrz punkt 4.4).

Inne populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 80 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Inaqovi, 39% było w wieku poniżej 75 lat, a 61% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie stwierdzono ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi a młodszymi pacjentami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie może powodować zwiększone zahamowanie czynności szpiku kostnego i zakażenia związane z neutropenią, takie jak zapalenie płuc i posocznica.

Leczenie

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki przeciwmetaboliczne, analogi pirymidyny; inhibitor deaminazy cytydyny; kod ATC: L01BC58.

Mechanizm działania

Decytabina jest nukleozydowym inhibitorem metabolicznym. Uważa się, że wywiera ona działanie przeciwnowotworowe po fosforylacji i bezpośrednim włączeniu do DNA i hamowaniu metylotransferazy DNA, powodując hipometylację DNA i różnicowanie komórek i (lub) ich apoptozę. Indukowana przez decytabinę hipometylacja w komórkach nowotworowych może przywrócić normalne funkcjonowanie genów, które mają kluczowe znaczenie dla kontroli różnicowania i proliferacji komórek. W komórkach ulegających szybkiemu podziałowi działanie cytotoksyczne decytabiny można również przypisać tworzeniu się adduktów kowalencyjnych między metylotransferazą DNA a decytabiną włączoną do DNA.

Deaminaza cytydyny (ang. cytidine deaminase, CDA) jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład nukleozydów cytydynowych, w tym analogu cytydyny - decytabiny. Wysokie stężenie CDA w przewodzie pokarmowym i wątrobie powoduje szybki rozkład tych nukleozydów i uniemożliwia lub ogranicza ich biodostępność po podaniu doustnym. Cedazurydyna hamuje aktywność CDA. Doustne podawanie cedazurydyny z decytabiną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na decytabinę poprzez hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia decytabiny w jelitach i wątrobie przez enzym CDA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Inaqovi oceniano w otwartym, randomizowanym, prowadzonym w dwóch cyklach, z dwiema sekwencjami zmiany grupy leczenia („crossover”) badaniu III fazy (ASTX727-02-EU, NCT03306264), w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z *de novo* lub wtórną AML zdefiniowaną według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikowali się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Łącznie 89 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Inaqovi (35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny) doustnie w cyklu 1 i decytabinę (20 mg/m^2) dożylnie w cyklu 2 (n = 44) lub w odwrotnej kolejności (n = 45). Zarówno produkt leczniczy Inaqovi, jak i decytabina w postaci dożylnej były podawane raz na dobę w dniach od 1 do 5 28-dniowego cyklu. Począwszy od cyklu 3 wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Inaqovi doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 5 każdego 28-dniowego cyklu do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub objawów ciężkiej toksyczności. Dwóch pacjentów spośród objętych randomizacją nie

otrzymało żadnego leczenia w badaniu, a 15 pacjentów otrzymało leczenie tylko w cyklu 1: 8 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Inaqovi, a 7 pacjentów otrzymało decytabinę w postaci dożylnej.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 5 miesięcy (zakres od 0 do 18 miesięcy).

Charakterystykę demograficzną i początkową charakterystykę choroby pacjentów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Charakterystyka demograficzna i początkowa charakterystyka choroby (III faza)

Charakterystyka	**III faza Inaqovi (N = 89)**
Wiek (lata)	
Mediana (min., maks.)	78 (61, 92)
Płeć (%)	
Mężczyźni	54 (60,7)
Kobiety	35 (39,3)
Stan pacjenta według klasyfikacji ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Kategoria choroby (%)	
de novo AML	57 (64,0)
Wtórna AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Inne wcześniejsze zaburzenia hematologiczne	7 (7,9)
AML związana z leczeniem	7 (7,9)
Wcześniejsza terapia HMA(%)	
Wcześniejsze leczenie azacytydyną	2 (2,2)
Uzależnienie od przetoczeń[a] **(%)**	
Uzależnienie od przetoczeń krwinek czerwonych	37 (41,6)
Uzależnienie od przetoczeń płytek krwi	14 (15,7)

[a] Zdefiniowana jako dokumentacja ≥ 2 jednostek przetoczeń w ciągu 56 dni od pierwszego dnia leczenia w ramach badania.

AML = ostra białaczka szpikowa; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HMA = lek hipometylacyjny; MDS = zespół mielodysplastyczny; RBC = krwinki czerwone.

Pierwszorzędowym kryterium oceny w badaniu III fazy była różnica skumulowanej wartości AUC decytabiny po 5 dniach leczenia między grupą otrzymującą produkt leczniczy Inaqovi a grupą otrzymującą decytabinę dożylnie. Ekspozycja produktu leczniczego Inaqovi osiągnęła wartość $AUC_{0\text{-}24\ h}$ odpowiadającą decytabinie w dawce 20 mg/m^2 pc. podanej w infuzji dożylnej (patrz punkt 5.2).

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały odpowiedź całkowitą (CR) i współczynnik konwersji z uzależnienia od przetoczeń do uniezależnienia od przetoczeń. Opisowe podsumowanie oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności u pacjentów z AML z badania ASTX727-02-EU AML (III faza)

Punkty końcowe oceny skuteczności	Inaqovi (N = 89)
Całkowita odpowiedź (%) [95% CI]	21 [13,4, 31,3]
Mediana czasu trwania CR* – miesiące [95% CI]	5,8 [3,3, NE]
Mediana czasu do CR – miesiące [zakres]	3,0 [1,8, 7,4]
Ogólna odpowiedź† (%) [95% CI]	32 [22,0, 42,2]

* Od rozpoczęcia CR aż do nawrotu lub zgonu
† OR obejmowała pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR, CRi i PR
CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; NE = odpowiedź nienadająca się do oceny; OR = odpowiedź ogólna; PR = odpowiedź częściowa.

Pacjenta uznawano za niezależnego od przetoczeń krwi, jeśli po zakończeniu leczenia nie otrzymywał przetoczeń krwinek czerwonych ani przetoczeń płytek krwi przez ≥ 56 kolejnych dni. Wśród 41 pacjentów (spośród 87 leczonych pacjentów), którzy byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i (lub) przetoczeń płytek krwi na początku badania, 14 (34%) uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w dowolnym 56-dniowym okresie po rozpoczęciu udziału w badaniu. Spośród 46 pacjentów, którzy uniezależnili się zarówno od przetoczeń czerwonych krwinek, jak i od przetoczeń płytek krwi na początku badania, 12 (26%) pozostawało niezależnych od przetoczeń w dowolnym 56-dniowym okresie po rozpoczęciu udziału w badaniu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Inaqovi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu leczenia AML. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne (PK) decytabiny i cedazurydyny badano po podaniu produktu leczniczego Inaqovi w zalecanej dawce u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndrome, MDS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) i AML.

Po podawaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Inaqovi przez 5 kolejnych dni uzyskano wartość AUC przedstawiającą ekspozycję na decytabinę odpowiadającą ekspozycji osiągniętej po podaniu infuzji dożylnej decytabiny w dawce 20 mg/m^2. Współczynnik średniej geometrycznej (ang. geometric mean ratio, GMR) 5-dniowej całkowitej wartości $AUC_{0\text{-}24\,h}$ decytabiny dla produktu leczniczego Inaqovi i dla decytabiny podawanej dożylnie wynosił 99% w przypadku pacjentów z MDS/CMML i 100% w przypadku pacjentów z AML (90% przedział ufności [CI] wynosił odpowiednio dla MDS/CMML i AML 93% i 106% oraz 91% i 109%).

W stanie stacjonarnym (osiąganym po podaniu drugiej dawki) stężenia krążące w osoczu stanowiły zazwyczaj 1,8-krotność i 1,1-krotność stężeń w osoczu odpowiednio decytabiny i cedazurydyny w dniu 1.

W populacji MDS (największa dostępna liczba pacjentów; dane od pacjentów z AML były podobne) wartość $AUC_{0\text{-}24\,h}$ w stanie stacjonarnym średniej ekspozycji na decytabinę (% współczynnik zmienności [CV]) wynosiła odpowiednio 189 (55%) ng×h/ml, a wartość C_{max} 145 (55%) ng/ml. Średnia wartość $AUC_{0\text{-}24\,h}$ ekspozycji na cedazurydynę w stanie stacjonarnym (dzień 2) wynosiła 3 290 (45%) ng×h/ml, a wartość C_{max} wynosiła (49%) ng/ml.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Inaqovi mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) w stanie stacjonarnym wynosiła 3 godziny (zakres: od 0,5 do 7,9) dla cedazurydyny i 1 godzina (zakres: od 0,3 do 3) dla decytabiny. Jednoczesne podawanie z cedazurydyną zwiększało względną biodostępność decytabiny po podaniu doustnym w celu uzyskania wartości AUC ogólnoustrojowej ekspozycji obserwowanej po dożylnym podaniu decytabiny. Biodostępność cedazurydyny wynosiła 20,7% (zakres: od 12,7% do 25,6%).

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu ze zmianą grup leczenia przeprowadzonym u 16 pacjentów podawanie produktu leczniczego z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem zmniejszało całkowitą ekspozycję na decytabinę (AUC) o około 40%, a wartość C_{max} o 54%. Czas stosowania cedazurydyny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) był nieznacznie wydłużony, jednak posiłek nie wpływał znacząco na jej ogólnoustrojową ekspozycję.

Dystrybucja

Decytabina

W badaniu *in vitro* decytabina wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 5%. Średnia geometryczna (CV%) pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 417 l (54%).

Cedazurydyna

W badaniu *in vitro* cedazurydyna wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 35%. Średnia geometryczna (CV%) pozornej objętości dystrybucji cedazurydyny w stanie stacjonarnym wynosi 296 l (51%).

Metabolizm

Decytabina

Decytabina jest metabolizowana głównie przez deaminazę cytydyny, a także przez rozkład fizjologicznochemiczny w warunkach fizjologicznych.

Cedazurydyna

Głównym szlakiem metabolicznym cedazurydyny jest konwersja do jej epimeru przez fizjologiczno-chemiczną konwersję przed wchłanianiem w przewodzie pokarmowym.

Eliminacja

Decytabina

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki produktu leczniczego Inaqovi średni (CV%) końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) decytabiny wynosił 1,2 godziny (23%). Pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 197 l/h w stanie stacjonarnym. Główną drogą eliminacji decytabiny jest metabolizm/rozpad. Metabolity i produkty rozpadu są wydalane głównie przez nerki.

Cedazurydyna

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej produktu leczniczego Inaqovi średni (CV%) $t_{1/2}$ cedazurydyny wynosił 6,3 (18%) godziny. Średni (CV%) pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 25,6 (159%) l/h w stanie stacjonarnym.

Dwie główne drogi eliminacji cedazurydyny to eliminacja przez nerki w postaci leku macierzystego i konwersja do epimeru (który jest następnie wydalany przez nerki). Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg cedazurydyny znakowanej radiologicznie odzyskano 46% (17,1% w postaci niezmienionej) podanej dawki w moczu i 51% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Obserwowano w przybliżeniu proporcjonalny do dawki wzrost stężeń szczytowych (C_{max}) i wartości AUC w okresie dawkowania dla decytabiny w zakresie dawek od 20 mg do 40 mg w skojarzeniu z cedazurydyną w dawce 100 mg.

Ekspozycja na cedazurydynę w zakresie dawek ocenianych od 40 mg do 100 mg raz na dobę była proporcjonalna do dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, masa ciała i powierzchnia ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne decytabiny lub cedazurydyny po podaniu produktu leczniczego Inaqovi.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano w oficjalnych badaniach farmakokinetyki decytabiny i cedazurydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Do badań klinicznych włączono pacjentów z prawidłową czynnością nerek (N = 65) oraz z łagodnymi (N = 129) i umiarkowanymi (N = 103) zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek zwiększają ekspozycję na cedazurydynę (ponieważ eliminacja leku macierzystego przez nerki jest główną drogą eliminacji), a potencjalnie również zwiększają ekspozycję na decytabinę (z powodu hamowania metabolizmu decytabiny spowodowanego zwiększoną ekspozycją na cedazurydynę). Decytabina jest głównie metabolizowana i nie jest wydalona przez nerki w postaci niezmienionej produktu leczniczego. Do badań włączono tylko trzech pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie włączono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano w oficjalnych badaniach farmakokinetyki decytabiny i cedazurydyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do badań klinicznych włączono bardzo nielicznych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie oczekuje się dużego wpływu zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na decytabinę lub cedazurydynę, ponieważ cedazurydyna nie jest metabolizowana w wątrobie, a decytabina jest metabolizowana przez deaminazę cytydyny, która jest obecna w kilku tkankach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze, mutagenne i zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z użyciem decytabiny, cedazurydyny ani z ich stosowaniem w skojarzeniu.

Decytabina wykazywała działanie mutagenne w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Decytabina zwiększała częstość mutacji w komórkach chłoniaka myszy L5178Y i mutacje powstawały w transgenicznych lac-I *Escherichia coli* w DNA okrężnicy myszy otrzymujących decytabinę. Decytabina powodowała zmiany chromosomowe w larwach muszki owocowej.

Cedazurydyna wykazywała działanie mutagenne w teście odwróconej mutacji bakteryjnej (test Amesa) i genotoksyczne w badaniu aberracji chromosomowej *in vitro* z użyciem ludzkich limfocytów. Ocena genotoksyczności cedazurydyny była ujemna w trzech badaniach *in vivo*, w tym w badaniu mikrojąderkowym na myszach, teście kometkowym i teście Pig-A.

Badania wpływu na płodność i toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt wykazały niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze i płodność.

U samców myszy, którym podawano dootrzewnowe wstrzyknięcia 0,15, 0,3 lub 0,45 mg/m^2 pc. decytabiny (około 0,3% do 1% zalecanej dawki klinicznej) 3 razy w tygodniu przez 7 tygodni, masa jąder była zmniejszona, obserwowano nieprawidłową histologię i stwierdzono znaczne zmniejszenie liczby plemników w grupie zwierząt otrzymującej dawki ≥ 0,3 mg/m^2. U samic po kryciu przez samców, którym podawano dawkę decytabiny ≥ 0,3 mg/m^2 pc., częstość ciąż była zmniejszona, a utrata zarodków przed implantacją znacznie wzrosła.

Decytabinę podawano doustnie samcom szczurów w dawce 0,75, 2,5 lub 7,5 mg/kg mc./dobę w cyklach podawania przez 5 dni / przerwa w podawaniu przez 23 dni, łącznie przez 90 dni. Po podawaniu dawek ≥ 0,75 mg/kg mc. (w przybliżeniu stanowiących ≥ 3-krotność ekspozycji u pacjentów po podaniu zalecanej dawki klinicznej na podstawie wartości AUC) obserwowano niską masę jąder i najądrzy, nieprawidłową histologię i zmniejszoną liczbę plemników.

Cedazurydynę podawano doustnie samcom i samicom szczurów w dawce 100, 300 lub 1 000 mg/kg mc./dobę w cyklach podawania przez 7 dni / przerwa w podawaniu przez 21 dni, łącznie przez 91 dni. Działania niepożądane, w tym nieprawidłową histologię w jądrach, najądrzach i jajnikach, a także zmniejszoną liczbę plemników obserwowano po podaniu dawki 1 000 mg/kg mc. (około 108-krotność ekspozycji u pacjentów otrzymujących klinicznie zalecaną dawkę). Wyniki te wykazały odwracalność objawów po 3 tygodniach przerwania podawania dawki.

Działania teratogenne

Doniesienia zamieszczone w piśmiennictwie wskazują na możliwość działania rakotwórczego decytabiny. Dostępne dane z badań *in vitro* i *in vivo* dostarczają wystarczających dowodów na możliwe istotne działanie genotoksyczne decytabiny. Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują również na niepożądany wpływ decytabiny na wszystkie aspekty cyklu reprodukcji, w tym na płodność, rozwój zarodka-płodu i rozwój pourodzeniowy. Badanie toksyczności po wielokrotnym podaniu obejmujące kilka cykli prowadzone na szczurach i królikach wskazuje przede wszystkim na toksyczność obejmującą zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym działanie na szpik kostny, które jest odwracalne po odstawieniu leku. Ponadto obserwowano toksyczność żołądkowo-jelitową, a u samców atrofię jąder, która nie ustąpiła po planowanych okresach rekonwalescencji.

Podawanie decytabiny noworodkom szczurów/młodym szczurom wykazało porównywalny ogólny profil toksyczności, jak u starszych szczurów. Rozwój neurobehawioralny i zdolność rozrodcza nie uległy zmianie, gdy noworodki szczurów/młode szczury otrzymywały dawki indukujące zahamowanie czynności szpiku kostnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Kroskarmeloza sodowa (E466)
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu
Magnezu stearynian (E572)

Powłoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol polietylenowy (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 tabletek powlekanych w blistrach PVC/aluminium z zalaminowanym środkiem osuszającym (3-warstwowa, formowana na zimno folia aluminium-tworzywo sztuczne).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bezpieczne obchodzenie się z produktem leczniczym Inaqovi tabletki powlekane

Postępowanie z produktem leczniczym Inaqovi tabletki powlekane powinno być zgodne z wytycznymi dotyczącymi postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi zaleceniami i (lub) przepisami.

O ile zewnętrzna powłoka tabletki jest nienaruszona, nie ma ryzyka podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Inaqovi tabletki powlekane.

Produkt Inaqovi tabletki powlekane nie może być kruszony ani dzielony.

Usuwanie

Niewykorzystany produkt leczniczy należy zniszczyć zgodnie z odpowiednimi lokalnymi wymaganiami dotyczącymi usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1756/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

R-PHARM Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 lllertissen
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletki powlekane
decytabina/cedazurydyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
5 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Połykać tabletki w całości. Nie wolno żuć, rozgryzać ani dzielić tabletek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1756/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletki
decitabinum/*cedazuridinum*

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletki powlekane
decytabina/cedazurydyna

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Inaqovi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inaqovi
3. Jak przyjmować lek Inaqovi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Inaqovi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Inaqovi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Inaqovi
Lek Inaqovi jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancje czynne decytabinę i cedazurydynę.

W jakim celu stosuje się lek Inaqovi
Lek Inaqovi jest stosowany samodzielnie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych, gdy chemioterapia nie jest uważana za odpowiednią dla pacjenta. Lek Inaqovi zostanie podany pacjentowi po rozpoznaniu u pacjenta AML.

AML jest rodzajem raka wpływającego na białe krwinki zwane komórkami szpiku kostnego. W przebiegu AML komórki szpiku kostnego rozmnażają się i rosną bardzo szybko w szpiku kostnym i we krwi.

Jak działa lek Inaqovi
Lek Inaqovi zawiera dwie substancje czynne, które działają w odmienny sposób. Decytabina działa poprzez zatrzymanie wzrostu komórek nowotworowych. Zabija również komórki nowotworowe. Cedazurydyna nie wpływa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale hamuje rozkład decytabiny. Zwiększa to ilość decytabiny, która jest dostępna w organizmie i tym samym pomaga zwiększyć działanie decytabiny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inaqovi

Kiedy nie przyjmować leku Inaqovi
- jeśli pacjent ma uczulenie na decytabinę lub cedazurydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt 2, Karmienie piersią).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Inaqovi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują:
- zaburzenia czynności płuc
- zaburzenia czynności wątroby
- zaburzenia czynności nerek
- zaburzenia czynności serca.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i „zespół różnicowania"
Lek Inaqovi może powodować poważne zahamowanie czynności szpiku kostnego (stan, w którym szpik kostny nie może wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi) lub poważną reakcję immunologiczną zwaną „zespołem różnicowania". Obydwa stany mogą być śmiertelne.
W przypadku zauważenia jakichkolwiek oznak i objawów należy zwrócić się o pilną pomoc lekarską (patrz punkt 4).

Choroba układu krążenia
Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości występowały problemy z sercem, aby lekarz mógł monitorować oznaki i objawy niewydolności serca.

Badania krwi
Podczas leczenia u pacjenta będą przeprowadzane badania krwi. Nastąpi to przed rozpoczęciem leczenia lekiem Inaqovi, na początku każdego cyklu leczenia lub w przypadku zauważenia jakichkolwiek oznak i objawów zahamowania czynności szpiku kostnego. Te badania mają na celu sprawdzenie, czy:
- pacjent ma wystarczająco dużo komórek krwi oraz
- czy wątroba i nerki pacjenta pracują prawidłowo.

Lekarz może zmienić lub opóźnić podanie dawki leku Inaqovi. Lekarz może również podać leki, aby zapobiec zakażeniom.

Dzieci i młodzież
Nie wolno podawać leku Inaqovi dzieciom i młodzieży poniżej 18 roku życia. Nie badano tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek Inaqovi a inne leki
Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Inaqovi. należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Inaqovi może wpływać na działanie niektórych leków szczególnie jeśli pacjent przyjmuje również następujące leki w celu leczenia:
- nowotworów, takie jak cytarabina, gemcytabina lub azacytydyna.

Ciąża, antykoncepcja, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Inaqovi w okresie ciąży, ponieważ może to zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli kobieta jest może zajść w ciążę, zaleca się wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Inaqovi.

Antykoncepcja
Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno podczas leczenia lekiem Inaqovi, jak i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Inaqovi.

Mężczyźni z partnerkami, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno podczas leczenia lekiem Inaqovi, jak i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki.

Należy zwrócić się do lekarza o poradę w zakresie najskuteczniejszych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią
Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lekiem Inaqovi. Jest to konieczne ponieważ nie wiadomo, czy lek Inaqovi przenika do mleka ludzkiego i czy może to zaszkodzić dziecku.

Płodność kobiet i mężczyzn
Lek Inaqovi może wpływać na płodność. Nie wiadomo, czy wpływ na płodność jest trwały. Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent ma jakiekolwiek obawy lub jeśli chce przechować nasienie lub pcjentka chce zamrozić komórki jajowe przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Inaqovi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub zawroty głowy po przyjęciu leku Inaqovi, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać narzędzi ani maszyn, dopóki nie poczuje się lepiej.

Lek Inaqovi zawiera laktozę i sód
Jeśli lekarz prowadzący poinformował wcześniej pacjenta o występującej u niego nietolerancji niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Inaqovi

Lekarz, który przepisuje ten lek pacjentowi, ma doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 1 tabletka raz na dobę przez pierwsze 5 dni cyklu leczenia. Po tym okresie przez kolejne 23 dni pacjent nie przyjmuje tego leku. Jeden cykl leczenia to 28 dni.

- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Nie żuć, nie kruszyć ani nie łamać tabletek, aby uniknąć kontaktu ze skórą lub sproszkowanym lekiem w powietrzu.
- Ponieważ przyjmowanie leku Inaqovi z jedzeniem może zmniejszyć skuteczność leku, lek Inaqovi należy przyjmować bez posiłku. Lek Inaqovi należy przyjmować na 2 godziny przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Zwykle pacjent będzie przyjmować lek Inaqovi przez co najmniej 4 cykle. Lekarz będzie regularnie przeprowadzać badania krwi, aby sprawdzić, czy pacjent dobrze reaguje na leczenie. Lekarz może opóźnić podanie dawki i zmienić łączną liczbę cykli, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Jeśli pacjent wymiotuje
W przypadku wymiotów po przyjęciu dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki tego dnia. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Lekarz może przepisać pacjentowi dodatkowe leki, które należy przyjmować przed każdą dawką leku Inaqovi, aby uniknąć nudności lub wymiotów podczas leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Inaqovi
Przedawkowanie może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego, posocznicę lub zapalenie płuc (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane"). W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Inaqovi należy zwrócić się po **pilną pomoc lekarską**.

Pominięcie przyjęcia leku Inaqovi
Jeśli pacjent pominął przyjęcie dawki i nie upłynęło jeszcze 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia dawki, należy przyjąć jak najszybciej pominiętą dawkę, a następnie kontynuować regularny schemat przyjmowania leku.

Jeśli pacjent pominął przyjęcie dawki o 12 godzin lub więcej: nie powinien przyjmować dawki i przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze. Należy przedłużyć okres dawkowania o jeden dzień dla każdej pominiętej dawki. Należy dopilnować, aby ukończyć łącznie 5 dawek dobowych dla każdego cyklu.

Przerwanie przyjmowania leku Inaqovi
Przerwanie przyjmowania tego leku może spowodować utratę kontroli nad rakiem i nawrót objawów nowotworu. Dlatego należy przerwać przyjmowanie tego leku tylko wtedy, gdy zaleci to lekarz.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważył następujące działania niepożądane:
- **gorączka**: może to być oznaką zakażenia spowodowanego małym stężeniem białych krwinek (**bardzo często** – może wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10).
- **ból w klatce piersiowej lub duszność (z gorączką lub z kaszlem lub bez)**: mogą to być objawy zapalenia płuc (**bardzo często** – mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10) lub stan zapalny płuc (śródmiąższowa choroba płuc (częstość nieznana).
- **krwawienie, w tym krew w stolcu lub krwawienie z nosa lub większa podatność na zasinienie**: może to być oznaką małej liczby krwinek (płytek krwi i czerwonych krwinek) (**często** – może wystąpić nie częściej niż u 1 pacjenta na 10).
- **trudności w poruszaniu się, mówieniu, rozumieniu lub widzeniu; nagły silny ból głowy, drgawki, drętwienie lub osłabienie w dowolnej części ciała**: mogą to być objawy krwawienia wewnątrz głowy (**często** – mogą wystąpić nie częściej niż u 1 pacjenta na 10).
- **zawroty głowy lub omdlenie, stan splątania lub dezorientacja, osłabienie, duszność, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, biegunka, mdłości/wymioty, gorączka, drżenie lub uczucie silnego zimna, lepka skóra lub pocenie się lub kaszel**: mogą to być objawy zakażenia

krwi (posocznica) (**bardzo często** – m-ogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10).
- **gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu, wysypka, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi), obrzęk rąk lub nóg** i **szybki przyrost masy ciała:** mogą to być objawy poważnej reakcji immunologicznej (zespół różnicowania) (częstość nieznana).

Inne działania niepożądane:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenie spowodowane przez bakterie, wirusy lub grzyby
- duże stężenie glukozy we krwi
- owrzodzenia jamy ustnej lub języka z powodu bolesnego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej
- biegunka
- mdłości i wymioty
- zmienione wyniki prób wątrobowych (zwiększona aktywność AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 pacjenta na 10)
- zapalenie zatok
- ból głowy
- zapalenie jelit (neutropeniczne zapalenie jelita grubego)

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi
- nagła gorączka z wieloma czerwonymi lub niebieskawo-czerwonymi uniesionymi bolesnymi plamami na skórze, zwykle na ramionach, nogach, tułowiu, twarzy lub szyi. („Ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa" zwana też „zespołem Sweeta")
- choroba mięśnia sercowego

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Inaqovi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Inaqovi

- Substancje czynne to decytabina i cedazurydyna. Każda tabletka zawiera 35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny.
- Pozostałe składniki to:
  Lek Inaqovi zawiera laktozę i sód, patrz punkt 2.
  Rdzeń tabletki
  Laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa (E466), krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny, magnezu stearynian (E572).
  Powłoczka tabletki
  alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Inaqovi i co zawiera opakowanie
Inaqovi to czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 14 mm, gładkie po jednej stronie i z wytłoczonym napisem „H35" po drugiej stronie.

Tabletki są pakowane w blistry zawierające po 5 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holandia

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.