

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Inaqovi 35 mg/100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 35 mg decitabínu (decitabine) a 100 mg cedazuridínu (cedazuridine).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 306 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Červená oválna bikonvexná tableta s priemerom 14 mm, hladká na jednej strane a s vyrazeným „H35“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inaqovi je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML), ktorí nie sú vhodní na štandardnú indukčnú chemoterapiu.

Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovanou akútnou myeloidnou leukémiou (*acute myeloid leukaemia*, AML), ktorí nie sú vhodní na štandardnú indukčnú chemoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorových terapií a musí byť pod dohľadom takéhoto lekára.

Dávkovanie

Monoterapia

Odporúčaná dávka Inaqovi je 1 tableta raz denne počas 1. až 5. dňa každého 28-dňového cyklu.

Cykly sa zopakujú každých 28 dní. Liečba pokračuje minimálne 4 cykly až do progresie ochorenia alebo kým nenastane neprijateľná toxicita. Dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej odpovede môže trvať dlhšie ako 4 cykly.

- Substitúcia za intravenózne decitabín v rámci cyklu sa neodporúča.
- Na minimalizovanie nevoľnosti a vracania je pred každou dávkou potrebné zvážiť premedikáciu štandardnou antiemetickou liečbou (pozri časť 4.4).
- U pacientov, u ktorých sa vyskytli hematologické a nehematologické toxicity, je potrebné zvážiť oddialenie alebo zníženie dávky na cyklus (pozri „Úpravy dávky“).

V kombinácii s venetoklaxom

Odporúčaná dávka Inaqovi je 1 tableta raz denne počas 1. až 5. dňa každého 28-dňového cyklu.

Cykly sa zopakujú každých 28 dní. Odporúča sa, aby liečba pokračovala minimálne 4 cykly až do progresie ochorenia, alebo kým nenastane neprijateľná toxicita.

- Substitúcia za intravenózne decitabín v rámci cyklu sa neodporúča.
- Na minimalizovanie nevoľnosti a vracania je pred každou dávkou potrebné zvážiť premedikáciu štandardnou antiemetickou liečbou (pozri časť 4.4).
- U pacientov, u ktorých sa vyskytli hematologické a nehematologické toxicity, je potrebné zvážiť oddialenie alebo zníženie dávky na cyklus (pozri „Úpravy dávky“).
- U pacientov liečených venetoklaxom sa môže vyvinúť syndróm rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.2, 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) k venetoklaxu.
- Informácie o dávkovaní venetoklaxu sú uvedené v časti 4.2 SmPC k venetoklaxu.

Vynechaná alebo vyvracaná dávka

- Ak pacient vynechá dávku do 12 hodín od času, kedy ju zvyčajne užíva, vynechanú dávku musí užiť čo najskôr a vrátiť sa k normálnej dennej dávkovacej schéme.
- Ak dôjde k vynechaniu dávky pacientom o 12 alebo viac hodín, pacient musí počkať a vynechanú dávku užiť nasledujúci deň vo zvyčajnom čase a následne predĺžiť dávkovacie obdobie o jeden deň pri každej vynechanej dávke, aby dokončil 5 denných dávok pre každý cyklus.
- Ak pacient po užití dávky zvracia, v daný deň sa už neužíje žiadna ďalšia dávka. Nasledujúcu dávku je potrebné užiť v zvyčajnom čase a pokračovať v normálnom dennom dávkovaní bez predĺženia dávkovacieho obdobia.

Úpravy dávky

Monoterapia

Hematologické nežiaduce reakcie

Ak je absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytov nižší ako $50 \times 10^9/l$ pri absencii aktívneho ochorenia, nasledujúci cyklus sa musí odložiť. Krvný obraz (CBC) sa musí monitorovať, kým ANC nebude $1,0 \times 10^9/l$ alebo vyšší a počet trombocytov $50 \times 10^9/l$ alebo vyšší.

Pri absencii aktívneho ochorenia:

- ak dôjde k hematologickému zotaveniu (ANC najmenej $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty najmenej $50 \times 10^9/l$) do 2 týždňov od posledného liečebného cyklu, liečba má pokračovať s rovnakou dávkou.

- ak nedôjde k hematologickému zotaveniu (ANC najmenej $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty najmenej $50 \times 10^9/l$) do 2 týždňov od posledného liečebného cyklu:
 - liečba sa musí odložiť o maximálne 2 ďalšie týždne A
 - pacient musí pokračovať v liečbe so zníženou dávkou počas 1. až 4. dňa. Ak po znížení dávky pretrváva myelosupresia, je potrebné zvážiť ďalšie zníženie dávky v poradí uvedenom v Tabuľke 1,
 - v nasledujúcich cykloch sa dávka musí udržiavať alebo zvyšovať, podľa klinickej indikácie.

Pacientov s aktívnym ochorením je potrebné liečiť minimálne 4 cyklami liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané zníženia dávky lieku Inaqovi pri myelosupresii

Zníženie dávky	Dávka
Prvé	1 tableta raz denne počas 1. až 4. dňa
Druhé	1 tableta raz denne počas 1. až 3. dňa
Tretie	1 tableta raz denne na 1., 3. a 5. deň

Pretrvávajúca ťažká neutropénia a febrilná neutropénia sa musia zvládnuť podpornou liečbou (pozri časť 4.4).

Nehematologické nežiaduce reakcie

Nasledujúce liečebné cykly sa musia odložiť v prípade nehematologických nežiaducich reakcií uvedených nižšie, pričom po ich vymiznutí sa musia obnoviť s rovnakou alebo zníženou dávkou:

- sérový kreatinín 2 mg/dl alebo viac,
- sérový bilirubín 2-násobok hornej hranice normálu (ULN) alebo vyšší,
- alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST) 2-násobok ULN alebo vyšší,
- aktívna alebo nekontrolovaná infekcia.

Úpravy dávky pre všetky ostatné nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa sa riadia smernicami inštitúcie.

V kombinácii s venetoklaxom

Počas odznievania cytopénií sa musí často monitorovať krvný obraz. Úprava dávky a prerušenia v prípade cytopénií závisia od stavu remisie. 1. dni cyklov podávania lieku Inaqovi sa majú zhodovať s dňami používanými na podávanie venetoklaxu. V 1. cykle sa hodnotenie odpovede kostnej drene môže vykonať už v 22. deň. Pri absencii remisie (blasty v kostnej dreni < 5 %) sa nemá oddialiť dávkovacia schéma lieku Inaqovi.

Hematologické nežiaduce reakcie

Pred začatím liečby liekom Inaqovi a pred každým cyklom sa musí získať kompletný krvný obraz a musí sa monitorovať, kým sa počet neutrofilov a trombocytov nevráti na 1. alebo 2. stupeň (pozri časť 4.4).

- Ak dôjde k hematologickému zotaveniu (ANC najmenej $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty najmenej $50 \times 10^9/l$) do 2 týždňov od posledného liečebného cyklu, liečba má pokračovať s rovnakou dávkou.
- Ak nedôjde k hematologickému zotaveniu (ANC najmenej $1,0 \times 10^9/l$ a trombocyty najmenej $50 \times 10^9/l$) do 2 týždňov od dosiahnutia remisie, liečba liekom Inaqovi sa musí oddialiť maximálne o ďalšie 2 týždne a má sa zvážiť zníženie počtu dní podávania lieku Inaqovi na cyklus podľa tabuľky 2.

Tabuľka 2: Odporúčané zníženia dávky lieku Inaqovi pri nežiaducich reakciách

Zníženie dávky	Dávka
Prvé	1 tableta raz denne počas 1. až 3. dňa
Druhé	1 tableta raz denne počas 1., 3. a 5. dňa
Tretie	1 tableta raz denne počas 1. a 3. dňa

Pretrvávajúca závažná neutropénia a febrilná neutropénia sa musia liečiť podpornou liečbou (pozri časť 4.4).

Úpravy dávok pri hematologických nežiaducich reakciách spojených s venetoklaxom sa musia riadiť pokynmi v SmPC k venetoklaxu.

Nehematologické nežiaduce reakcie

Od 3. cyklu sú zníženia dávky lieku Inaqovi pri nehematologických nežiaducich reakciách uvedené v tabuľke 2.

Úpravy dávok pri nehematologických nežiaducich reakciách spojených s venetoklaxom sa musia riadiť pokynmi v SmPC k venetoklaxu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Nevykonalí sa štúdie s pacientmi s poruchou funkcie pečene. Potreba úpravy dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene sa nehodnotila. Ak sa hepatálne funkcie zhoršia, pacientov je potrebné starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[CrCl] \geq 30$ ml/min/1,73 m²) sa neodporúča žiadna úprava úvodnej dávky. Vzhľadom na možnosť zvýšených nežiaducich reakcií musia byť pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 30 až 59 ml/min/1,73 m²) monitorovaní. Inaqovi sa neskúmali u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 15 až 29 ml/min/1,73 m²) ani ochorením obličiek v terminálnom štádiu ($CrCl < 15$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Inaqovi u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Monoterapia a v kombinácii s venetoklaxom

Inaqovi je na perorálne použitie. Tablety sa musia prehĺtať v celku s vodou približne v rovnakom čase každý deň. Potrava sa nemá konzumovať 2 hodiny pred a 2 hodiny po užití liečby, aby sa predišlo riziku nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.5).

Na zabránenie kontaktu s pokožkou alebo uvoľneniu účinnej látky do vzduchu sa liek Inaqovi nesmie žuť, drviť ani lámať.

Inaqovi je cytotoxický liek. Pokyny na správnu manipuláciu a likvidáciu uvádza časť 6.6.

V kombinácii s venetoklaxom

Inaqovi sa nesmie užívať v rovnakom čase ako venetoklax. Medzi podaním lieku Inaqovi a venetoklaxu musia uplynúť najmenej 2 hodiny, pretože venetoklax sa má užívať s jedlom. Ďalšie informácie nájdete v SmPC k venetoklaxu.

4.3 Kontraindikácie

Pecitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

Pri liečbe sa môže vyskytnúť smrteľná a závažná myelosupresia (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby, pred každým cyklom a podľa klinickej indikácie na sledovanie odpovede a toxicity sa musí získať kompletný krvný obraz. Na liečbu alebo profylaxiu sa podľa potreby musia podávať rastové faktory a protiinfekčné terapie. Ďalší cyklus sa musí odložiť a pokračovať sa musí v rovnakej alebo zníženej dávke, ako sa odporúča (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov sa musia sledovať prejavy a symptómy infekcie a musia sa okamžite liečiť.

Syndróm rozpadu nádoru

U pacientov užívajúcich venetoklax si ďalšie informácie o riziku syndrómu rozpadu nádoru (TLS) pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku k venetoklaxu v častiach 4.2, 4.4 a 4.8.

Neutropénia

Podporná liečba pri neutropénii zahŕňa podanie profylaktických antibiotík a/alebo podporu rastového faktora (napr. G-CSF), podľa smerníc inštitúcie. Pre prípady, kedy sa podávanie musí oddialiť, pozri časť 4.2.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Prípady intersticiálnej pľúcnej choroby (*interstitial lung disease*, ILD) (vrátane pľúcnych infiltrátov, organizujúcej pneumónie a pľúcnej fibrózy) bez prejavov infekčnej etiológie boli hlásené u pacientov užívajúcich intravenózne decitabín. Pacienti s akútnym nástupom alebo nevysvetliteľným zhoršením pľúcnych symptómov sa musia starostlivo vyšetriť, aby sa vylúčila ILD. Ak sa potvrdí ILD, musí sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene nebolo stanovené. Liek sa pacientom s poruchou funkcie pečene alebo pacientom, u ktorých sa objavili prejavy alebo príznaky poruchy funkcie pečene musí podávať so zvýšenou opatrnosťou. Pred začatím liečby a pred začatím každého liečebného cyklu sa musí vyšetriť funkcia pečene podľa klinickej indikácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neskúmalo. Liek sa pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 30 ml/min) musí podávať so zvýšenou opatnosťou. Pred začatím liečby a pred začatím každého liečebného cyklu sa musí vyšetriť funkcia obličiek podľa klinickej indikácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ochorenie srdca

Pacienti s anamnézou závažného kongestívneho zlyhania srdca alebo klinicky nestabilného ochorenia srdca boli vylúčení z klinických štúdií, a preto nebola u týchto pacientov bezpečnosť a účinnosť lieku stanovená. Po uvedení intravenózneho decitabínu na trh (pozri časť 4.8) boli hlásené prípady kardiomyopatie so srdcovou dekompenzáciou, v niektorých prípadoch reverzibilné po ukončení liečby, znížení dávky alebo nápravnej liečbe. Pacienti, najmä s anamnézou ochorenia srdca, musia byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov zlyhania srdca.

Diferenciačný syndróm

U pacientov používajúcich intravenózne decitabín boli po uvedení na trh hlásené prípady diferenciačného syndrómu (tiež známy ako syndróm kyseliny retinovej) (pozri časť 4.8). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný (pozri časť 4.8). Pri prvom nástupe prejavov alebo príznakov naznačujúcich diferenciačný syndróm sa musí zvážiť liečba vysokými dávkami intravenóznymi kortikosteroidmi a monitorovanie hemodynamiky. Liečba sa musí dočasne prerušiť, kým symptómy neustúpia, a ak sa obnoví, odporúča sa zvýšená opatnosť.

Podávanie antiemetík

Počas liečby sa môže vyskytnúť nauzea a vracanie. Na minimalizovanie nevoľnosti a vracania je pred každou dávkou potrebné zvážiť podanie štandardnej antiemetickej liečby.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na Inaqovi

Decitabín a cedazuridín nie sú substrátmi ani inhibítormi cytochrómu P450 (CYP450), interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP nie je možné očakávať.

Inhibitory cytidindeaminázy

Vzhľadom na to, že decitabín je substrátom pre enzým cytidindeaminázu (CDA), ktorý metabolizuje decitabín, čo vedie k jeho neaktívnej deaminovanej forme, je potrebné sa vyhýbať iným liekom inhibujúcim CDA, pretože súbežné podávanie môže viesť k zvýšenej expozícii decitabínu.

Účinky Inaqovi na iné lieky

Lieky metabolizované cytidíndeaminázou

Cedazuridín je inhibítorom CDA a preto zvyšuje expozíciu decitabínu po perorálnom podaní. Súbežné podávanie Inaqovi s liekmi metabolizovanými CDA (t. j. cytarabín, gemcitabín, azacitidín) môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii s potenciálom zvýšenej toxicity týchto liekov. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Inaqovi s liekmi metabolizovanými primárne CDA.

Potrava

Ukázalo sa, že celková expozícia decitabínu je znížená, keď sa decitabín podáva s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií alebo s jedlom s nízkym obsahom tuku a kalórií (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál decitabínu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu a zabrániť otehotneniu počas liečby Inaqovi a 6 mesiacov po dokončení liečby. Muži majú používať účinnú antikoncepciu a nesmú splodiť dieťa počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 5.3).

Použitie decitabínu a cedazuridínu s hormonálnou antikoncepciou sa nesledovalo.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití decitabínu a cedazuridínu u gravidných žien.

Na základe výsledkov štúdií embryo-fetálnej toxicity vykonaných na zvieratách (pozri časť 5.3) môže Inaqovi poškodiť plod, keď sa podáva gravidným ženám.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Inaqovi sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby sa má u všetkých žien vo fertilnom veku urobiť tehotenský test. Ak sa Inaqovi používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, treba ju informovať o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa decitabín, cedazuridín alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Inaqovi je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve decitabínu a cedazuridínu na fertilitu u ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u myši sa pozorovala ovariálna a testikulárna toxicita vrátane mutagenity. Vzhľadom na možnú neplodnosť, ako dôsledok liečby, by sa pred začatím liečby mali muži poradiť

ohľadom konzervácie spermií a pacientky vo fertilnom veku vyhľadať radu ohľadom konzervácie oocytov hlbokým zmrazením. Pred začatím liečby alebo plánovaním gravidity zvážte vyššie uvedené pokyny (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Inaqovi má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, že počas liečby môžu zaznamenať nežiaduce účinky, ako anémia. Z toho dôvodu sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Inaqovi sa skúmala v jednom skúšaní fázy 3 (ASTX727-02-EU), v ktorom dostalo 80 pacientov s AML liek v monoterapii, a v skúšaní fázy 1/2 (ASTX727-07), v ktorom dostalo 189 pacientov s AML liek Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom. Celkový bezpečnostný profil Inaqovi je popísaný nižšie. Odráža tiež známy bezpečnostný profil intravenózneho decitabínu.

Spomedzi pacientov, ktorí dostali liečbu v skúšaniach ASTX727-02-EU a ASTX727-07, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek ($\geq 20\%$) vrátane ≥ 3 . stupňa trombocytopenia (ASTX727-02-EU) a febrilná neutropénia (ASTX727-07).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli febrilná neutropénia, sepsa a pneumónia.

Úmrtie počas liečby sa vyskytlo u 24 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úmrtiu zahŕňali pneumóniu (8 %), sepsu (3 %) a krvácanie do centrálného nervového systému pri trombocytopenii (3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie bezpečnosti nežiaducich reakcií je vo veľkej miere založené na skúsenostiach s Dacogenom u pacientov s AML. Bezpečnosť Inaqovi u dospelých pacientov sa skúmala v populácii na hodnotenie bezpečnosti, ktorá zahŕňala pacientov zo skúšania fázy 3 (ASTX727-02-EU, $n = 80$) a zo skúšania fázy 1/2 lieku Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom (ASTX727-07, $n = 189$).

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce liekové reakcie súvisiace s Inaqovi u pacientov s AML v monoterapii ($n = 80$) alebo v kombinácii s venetoklaxom ($n = 189$), prípadne tie, ktoré súviseli s intravenóznym decitabínom, podľa triedy orgánových systémov (SOC) databázy MedDRA. V rámci každej SOC sú nežiaduce liekové reakcie zoradené podľa frekvencie a potom uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Zodpovedajúce kategórie výskytu pre jednotlivé nežiaduce účinky lieku sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie pozorované s Inaqovi, Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom alebo pri intravenózne liečbe decitabínom u pacientov s AML

Trieda orgánových systémov MedDRA	Termín MedDRA ^a	Monoterapia AML (n = 80), kombinovaná liečba AML (n = 189) alebo i.v. decitabín	
		Všetky stupne CTCAE Frekvencia	CTCAE 3. – 4. stupňa Frekvencia
Infekcie a nákazy	Všetky ostatné infekcie (vírusové, bakteriálne, mykotické) ^b	Veľmi časté	Veľmi časté
	Pneumónia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Sepsa ^c	Veľmi časté	Časté
	Infekcia močových ciest ^d	Veľmi časté	Časté
	Sinusitída (vrátane mykotickej a bakteriálnej ^e)	Časté ^e	Časté ^e
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia ^f	Veľmi časté	Veľmi časté
	Trombocytopénia ^{f, g}	Veľmi časté	Veľmi časté
	Anémia ^f	Veľmi časté	Veľmi časté
	Neutropénia ^f	Veľmi časté	Veľmi časté
	Febrilná neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Pancytopénia ^h	Menej časté ^h	Menej časté ^h
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	Diferenciačný syndróm ⁱ	Neznáme	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia ^f	Veľmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiomyopatia ^j	Menej časté ^j	Menej časté ^j
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa	Časté	Časté
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída ^k	Veľmi časté	Časté
	Nauzea	Veľmi časté	Menej časté
	Hnačka ^l	Veľmi časté	Časté ^l
	Vracanie ^l	Veľmi časté	Časté ^l
	Neutropenická kolitída ^m	Časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^f	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^f	Veľmi časté	Časté

Trieda orgánových systémov MedDRA	Termín MedDRA ^a	Monoterapia AML (n = 80), kombinovaná liečba AML (n = 189) alebo i.v. decitabín	
		Všetky stupne CTCAE Frekvencia	CTCAE 3. – 4. stupňa Frekvencia
	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy ^f	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená hladina bilirubínu ^f	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm) ⁿ	Menej časté ⁿ	Neaplikovateľné ^o
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	Časté

^a Zodpovedajúca kategória výskytu pre jednotlivé nežiaduce účinky lieku je založená na konvencii CIOMS III

^b Najčastejšie pozorované zahŕňajú análny absces, anorektálnu infekciu, bakterémiu, celulitídu, infekciu herpesovým vírusom, kandidózu, infekciu kože, infekciu vírusom varicella zoster

^c Najčastejšie pozorované zahŕňajú sepsu, septický šok, systémovú kandidózu, urosepsu

^d Najčastejšie pozorované zahŕňajú bakteriúriu, cystitídu, infekciu močových ciest

^e Bakteriálna sinusitída sa nepozorovala v klinickom skúšaní s Inaqovi, avšak pozorovala sa sinusitída (organizmus nešpecifikovaný) v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom s frekvenciou časté

^f Na základe laboratórnych hodnôt

^g Trombocytopénia môže viesť ku krvácaniu a hemoragickým reakciám, ktoré môžu byť smrteľné

^h Pancytopenia, vrátane fatálnych príhod sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozorovala, v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom sa však pozorovala s frekvenciou menej časté

ⁱ Diferenciačný syndróm a intersticiálna pľúcna choroba sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozorovali, avšak pozorovali sa v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom po uvedení na trh

^j Kardiomyopatia sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozorovala, v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom sa však pozorovala s frekvenciou menej časté

^k Najčastejšie pozorované zahŕňajú aftózný vred, glositídu, stomatitídu, ulceráciu jazyka

^l Hnačka a vracanie 3.-4. stupňa sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozorovali, avšak pozorovali sa v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom s frekvenciou časté

^m Zápal slepého čreva (vrátane smrteľných prípadov) sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozoroval, avšak pozoroval sa s i.v. decitabínom po uvedení na trh

ⁿ Akútna febrilná neutrofilná dermatóza sa v klinickom skúšaní s Inaqovi nepozorovala, v klinických skúšaníach s i.v. decitabínom sa však pozorovala (všetky stupne) s frekvenciou menej časté

^o Neuplatňuje sa (3.-4. stupeň): Nežiaduca reakcia na liek sa nepozorovala ani v klinickom skúšaní s Inaqovi ani po uvedení na trh i.v. decitabínu

CTCAE= Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické nežiaduce reakcie na liek

Najčastejšie hlásené hematologické nežiaduce reakcie na liek súvisiace s liečbou zahŕňali leukopéniu, trombocytopéniu, anémiu, neutropéniu a febrilnú neutropéniu. Tieto nežiaduce reakcie na liek sú prejavmi myelosupresie a môže sa prejaviť ako pancytopenia.

U liečených pacientov boli hlásené závažné nežiaduce reakcie na liek súvisiace s krvácaním, ako je gastrointestinálne krvácanie a krvácanie do mozgu v kontexte závažnej trombocytopénie. Krvácanie sa môže vyskytnúť aj v očiach, na koži a na slizniciach (ústa a anorektálne).

Hematologické nežiaduce reakcie na liek sa musia zvládnuť pravidelným monitorovaním krvného obrazu a v prípade potreby včasným podaním podpornej liečby. Podporná liečba zahŕňa podanie profylaktických antibiotík a/alebo podporu rastového faktora (napr. G-CSF) pri neutropénii a transfúzie pri anémii alebo trombocytopénii, podľa smerníc inštitúcie. Pre prípady, kedy sa liečba musí oddialiť, pozri časť 4.2.

Nežiaduce reakcie na liek súvisiace s infekciami a nákazami

U pacientov dostávajúcich liečbu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie na liek súvisiace s infekciou, s potenciálne smrteľnými následkami, ako napríklad septický šok, sepsa, pneumónia a iné infekcie (vírusová, bakteriálna a plesňová).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Počas liečby boli hlásené prípady enterokolitídy, vrátane neutropenickej kolitídy. Enterokolitída môže viesť k septickým komplikáciám a môže mať smrteľné následky.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Prípady intersticiálnej pľúcnej choroby (vrátane pľúcnych infiltrátov, organizujúcej pneumónie a pľúcnej fibrózy) bez prejavov infekčnej etiológie boli hlásené u pacientov liečených intravenóznym decitabínom.

Diferenciačný syndróm

U pacientov, ktorí dostávali intravenózne decitabín boli hlásené prípady diferenciačného syndrómu (tiež známy ako syndróm kyseliny retinovej). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný a príznaky a klinické nálezy zahŕňajú dýchacie ťažkosti, pľúcne infiltráty, horúčku, vyrážku, pľúcny edém, periférny edém, rýchly prírastok hmotnosti, pleurálne výpotky, perikardiálne výpotky, hypotenziu a renálnu dysfunkciu. Diferenciačný syndróm sa môže vyskytnúť so sprievodnou leukocytózou alebo bez nej. Môže sa tiež vyskytnúť syndróm kapilárneho presakovania a koagulopatia (pozri časť 4.4).

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Z pacientov v klinických skúšaniach fázy 3 a fázy 1/2, ktorí dostávali Inaqovi, bolo 39 % a 28 % mladších ako 75 rokov a 61 % a 72 % bolo vo veku 75 rokov a starších. Medzi pacientmi vo veku 75 rokov a staršími a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti či účinnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a symptómy

Predávkovanie by mohlo spôsobiť zvýšenie myelosupresie a infekcií súvisiacich s neutropéniou, ako je pneumónia a sepsa.

Manažment

Na predávkovanie liekom neexistuje žiadna známa protilátka. V prípade predávkovania sa u pacientov musia starostlivo sledovať prejavy alebo symptómy nežiaducich reakcií a musí sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické činidlá, antimetabolity, pyrimidínové analógy; inhibitor cytidindeaminázy; ATC kód: L01BC58.

Mechanizmus účinku

Decitabín je nukleozidový metabolický inhibítor, o ktorom sa predpokladá, že svoje antineoplastické účinky uplatňuje po fosforylácii a priamej inkorporácii do DNA a inhibícií DNA metyltransferázy, čo spôsobuje hypometyláciu DNA a bunkovú diferenciáciu a/alebo apoptózu. Decitabínom indukovaná hypometylácia v neoplastických bunkách môže obnoviť normálnu funkciu génov, ktoré sú rozhodujúce pre kontrolu bunkovej diferenciácie a proliferácie. V rýchlo sa deliacich bunkách možno cytotoxicitu decitabínu pripísať aj tvorbe kovalentných aduktov medzi DNA metyltransferázou a decitabínom začleneným do DNA.

Cytidindeamináza (CDA) je enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cytidínových nukleozidov, vrátane analógu cytidínu – decitabínu. Vysoké hladiny CDA v gastrointestinálnom trakte a pečeni rýchlo degradujú tieto nukleozidy a zabraňujú ich perorálnej biologickej dostupnosti, alebo ju obmedzujú. Cedazuridín inhibuje CDA. Perorálne podávanie cedazuridínu s decitabínom zvyšuje systémovú expozíciu decitabínu cez inhibíciu metabolizmu decitabínu pri prvom prechode črevom a pečeňou prostredníctvom CDA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Monoterapia

Inaqovi bol hodnotený v otvorenej, randomizovanej 2-sekvenčnej skríženej štúdii fázy 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264) s 2 cyklami, ktorá zahŕňala dospelých pacientov s *de novo* alebo sekundárnou AML podľa definície kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO), ktorí neboli kandidátmi na štandardnú indukčnú chemoterapiu. Celkovo bolo randomizovaných 89 pacientov v pomere 1 : 1 na podávanie Inaqovi (35 mg decitabínu a 100 mg cedazuridínu) perorálne v 1. cykle a decitabínu (20 mg/m²) intravenózne v 2. cykle (n = 44) alebo v opačnom poradí (n = 45). Inaqovi aj intravenózne decitabín sa podávali raz denne v 1. až 5. deň 28-dňového cyklu. Počnúc 3. cyklom dostávali všetci pacienti Inaqovi perorálne raz denne v 1. až 5. deň 28-dňového cyklu až do progresie ochorenia, smrti alebo neprijateľnej toxicity. Dvaja z randomizovaných pacientov nedostali žiadnu skúšanú liečbu a pätnásť bolo liečených len v 1. cykle: 8 dostávalo Inaqovi a 7 dostávalo intravenózne decitabín.

Medián trvania liečby bol 5 mesiacov (rozsah 0 až 18 mesiacov).

Demografické a základné charakteristiky ochorenia sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4: Demografické a základné charakteristiky ochorenia (Fáza 3)

Charakteristika	Fáza 3 Inaqovi (n = 89)
Vek (v rokoch)	
Medián (min., max.)	78 (61, 92)
Pohlavie (%)	
Muž	54 (60,7)
Žena	35 (39,3)
Výkonnostné skóre ECOG	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Kategória ochorenia (%)	
<i>de novo</i> AML	57 (64,0)
Sekundárne AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Iná predchádzajúca hematologická porucha	7 (7,9)
AML súvisiaca s liečbou	7 (7,9)
Predchádzajúca liečba HMA (%)	
Predchádzajúca liečba azacitidínom	2 (2,2)
Závislosť na transfúzií^a (%)	
Závislosť na transfúzii RBC	37 (41,6)
Závislosť na transfúzii krvných doštičiek	14 (15,7)

^a Definovaná ako zdokumentovaná transfúzia ≥ 2 jednotiek v priebehu 56 dní od prvého dňa liečby v skúšaní. AML = akútna myeloblastová leukémia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HMA = hypometylačné činidlo; MDS = myelodysplastický syndróm; RBC = červené krvinky.

Primárnym ukazovateľom výsledku skúšania fázy 3 bola 5-dňová kumulatívna AUC decitabínu medzi Inaqovi a intravenóznym decitabínom. Inaqovi dosiahol expozície AUC_{0-24 h} ekvivalentné intravenózne infúzii decitabínu v dávke 20 mg/m² (pozri časť 5.2).

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali úplnú odpoveď (*complete response*, CR) a mieru konverzie zo závislosti od transfúzie na nezávislosť od transfúzie. Popisné súhrny účinnosti sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov s AML v skúšaní ASTX727-02-EU AML (fáza 3)

Koncové ukazovatele účinnosti	Inaqovi (n = 89)
Úplná odpoveď (%) [95 % IS]	21 (13,4, 31,3)
Medián trvania CR* – v mesiacoch [95 % IS]	5,8 (3,3, NE)
Stredný čas do CR – v mesiacoch [rozsah]	3,0 (1,8, 7,4)
Celková odpoveď [†] (%) [95 % IS]	32 (22,0, 42,2)

* Od začiatku CR po relaps alebo smrť

[†] Celková odpoveď zahŕňala pacientov s najlepšou odpoveďou CR, CRi a PR

IS = interval spoľahlivosti; CR = úplná odpoveď; NE = nehodnotiteľné; OR = celková odpoveď; PR = čiastočná odpoveď.

Pacient sa považoval za nezávislého od transfúzie, ak bol po liečbe bez transfúzie erytrocytov a krvných doštičiek počas ≥ 56 po sebe nasledujúcich dní. Z celkového počtu 41 pacientov (z 87 liečených

pacientov), ktorí boli na začiatku závislí od transfúzie erytrocytov a/alebo krvných doštičiek, sa 14 (34 %) stalo nezávislých od transfúzií erytrocytov alebo krvných doštičiek počas akéhokoľvek 56-dňového obdobia po začiatku liečby. Zo 46 pacientov, ktorí boli na začiatku nezávislí od transfúzie erytrocytov a krvných doštičiek zostalo 12 (26 %) nezávislých od transfúzie počas akéhokoľvek 56-dňového obdobia po začiatku liečby.

V kombinácii s venetoklaxom

Liek Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom sa hodnotil v skúšaní ASTX727-07 vo fáze 2, časti B, čo bolo jednoramenné, nezaslepené, intervenčné skúšanie zahŕňajúce 101 liečených dospelých pacientov s novo diagnostikovanou AML, ktorí boli vo veku 75 rokov alebo starší, alebo mali komorbidity znemožňujúce použitie intenzívnej indukčnej chemoterapie na základe najmenej jedného z nasledujúcich kritérií: východiskový výkonnostný stav ECOG 2 – 3, závažná porucha srdca alebo pľúcna komorbidita, stredne závažná porucha funkcie pečene, $\text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min}$ až $< 45 \text{ ml/min}$ alebo iná komorbidita.

Pacienti dostávali liek Inaqovi perorálne raz denne v 1. až 5. deň každého cyklu a venetoklax raz denne takto: 100 mg v 1. deň 1. cyklu, 200 mg v 2. deň 1. cyklu, 400 mg v 3. až 28. deň 1. cyklu a 400 mg v 1. až 28. deň ≥ 2 cyklu v každom 28-dňovom cykle, až kým nedošlo k progresii ochorenia alebo sa nevyskytla neprijateľná toxicita.

Hodnotenia kostnej drene sa s minimálnymi výnimkami vykonali v rámci 7-dňového intervalu pred 1. dňom liečebného cyklu (vrátane) na účely stanovenia odpovede na liečbu a usmernenia rozhodnutí o dávkovaní skúšanej liečby. U tých pacientov, u ktorých sa stanovila remisia, bolo povolené oddialenie dávky a/alebo zníženie dávky v prípade neutropénie alebo trombocytopénie 4. stupňa, ako aj v prípade nehematologických toxicít 3. alebo 4. stupňa.

Demografické a základné charakteristiky ochorenia sú uvedené tabuľke 6.

Tabuľka 6: Demografické a základné charakteristiky ochorenia v skúšaní ASTX727-07, časť B

Charakteristika	INAQOVI+VEN n = 101
Vek (v rokoch)	
Medián (min., max.)	78 (63; 88)
Pohlavie (%)	
Muž	60
Žena	40
Výkonnostné skóre ECOG (%)	
0 – 1	78
2	19
3	3
Diagnóza, n (%)	
AML s opakovanými genetickými abnormalitami	14 (13,9)
AML so zmenami súvisiacimi s myelodyspláziou	57 (56,4)
AML, súvisiaca s liečbou	7 (6,9)
AML, inak nešpecifikovaná	23 (22,8)

Primárnym koncovým ukazovateľom vo fáze 2 v časti B bola CR podľa hodnotenia skúšajúceho. Medián času ďalšieho sledovania bol 11,2 mesiaca (rozsah: 0,3 až 17,5 mesiaca). Medián trvania liečby liekom Inaqovi bol 5,5 mesiaca (rozsah: 0,2 až 17,2 mesiaca) a medián trvania liečby venetoklaxom bol 5,5 mesiaca (rozsah: 0,2 až 17,2 mesiaca).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti u pacientov s AML (skúšanie ASTX727-07, časť B)

Koncové ukazovatele účinnosti	INAQOVI+VEN (n = 101)
Miera odpovede CR, n (%) (95 % IS)*	47 (46,5) (36,5; 56,7)
Trvanie odpovede^{†‡} Medián DoR (CR) (v mesiacoch) (95 % IS)	NE (NE, NE)
Čas do odpovede podľa skúšajúcich (všetci účastníci s odpoveďou) Čas do odpovede (v mesiacoch) Medián Min., max.	CR (n = 47) 2,37 0,7; 15,3

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; CR = úplná odpoveď; DoR = trvanie odpovede; NE = nedosiahnuté
CR sa hodnotila na základe kritérií European LeukemiaNet (ELN) z roku 2017 (Döhner a kol. 2017).

* Odhad pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

† Definuje sa ako čas od prvej CR do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastalo skôr.

‡ Odhad pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky odložila povinnosť predložiť výsledky štúdií s Inaqovi v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s AML. Pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (FK) parametre decitabínu a cedazuridínu sa študovali po podaní Inaqovi v odporúčanej dávke pacientom s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myelomonocytovou leukémiou (CMML) a AML.

Expozície AUC decitabínu ekvivalentné tým, ktoré sa dosiahli pri intravenózne infúzii decitabínu v dávke 20 mg/m², sa dosiahli s odporúčanou dávkou Inaqovi počas 5 po sebe nasledujúcich dní. Pomer geometrického priemeru (GMR) 5-dňového celkového AUC_{0-24 h} decitabínu medzi Inaqovi a intravenóznym decitabínom bol 99 % u pacientov s MDS/CMML a 100 % u pacientov s AML (90 % interval spoľahlivosti [IS] 93 %, 106 % pre MDS/CMML a 91 %, 109 % pre AML).

V rovnovážnom stave (dosiahnutom druhou dávkou) boli cirkulujúce plazmatické koncentrácie zvyčajne 1,8-násobkom plazmatických koncentrácií v 1. deň pre decitabín a 1,1-násobkom plazmatických koncentrácií v 1. deň pre cedazuridín.

V populácii s MDS (najvyšší počet dostupných účastníkov; údaje z AML boli podobné) bola priemerná expozícia decitabínu (% variačný koeficient [CV]) AUC_{0-24 h} v rovnovážnom stave 189 (55 %) ng×hod/ml a C_{max} bola 145 (55 %) ng/ml. Priemerná expozícia AUC_{0-24 h} cedazuridínu v rovnovážnom stave (2. deň) bola 3 290 (45 %) ng×hod/ml a C_{max} bola 349 (49 %) ng/ml.

Expozície decitabínu pri súbežnom podávaní lieku Inaqovi s venetoklaxom (skúšanie ASTX727-07) boli porovnateľné s monoterapiou liekom Inaqovi.

Absorpcia

Stredný čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie ($t_{\max}$) v rovnovážnom stave po perorálnom podaní Inaqovi bol 3 hodiny (rozsah: 0,5 až 7,9 hodín) pre cedazuridín a 1 hodina (rozsah: 0,3 až 3 hodiny) pre decitabín. Súbežné podávanie s cedazuridínom zvýšilo perorálnu relatívnu biologickú dostupnosť decitabínu, v dôsledku čoho sa dosiahli systémové expozície AUC pozorované pri intravenóznom decitabíne. Biologická dostupnosť cedazuridínu bola 20,7 % (rozsah: 12,7 % až 25,6 %).

Jedlo výrazne neovplyvnilo systémovú expozíciu cedazuridínu. Jedlá s vysokým obsahom kalórií/tukov znížili hodnotu AUC_{0-24} decitabínu o 50 % a jeho hodnotu $C_{\max}$ o 70 %. Jedlá s nízkym obsahom kalórií/tukov znížili hodnotu AUC_{0-24} o 40 % a hodnotu $C_{\max}$ o 45 %. Preto sa má liek Inaqovi podávať v stave nalačno, na prázdny žalúdok bez príjmu potravy 2 hodiny pred podaním a po podaní tablety lieku Inaqovi (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Decitabín

Decitabín sa *in vitro* viaže na bielkoviny ľudskej plazmy približne z 5 %. Geometrický priemer (CV %) zdanlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave je 417 l (54 %).

Cedazuridín

Cedazuridín sa *in vitro* viaže na bielkoviny ľudskej plazmy približne z 35 %. Geometrický priemer (CV %) zdanlivého distribučného objemu cedazuridínu je 296 l (51 %).

Biotransformácia

Decitabín

Decitabín sa primárne metabolizuje deamináciou cytidíndeaminázou a tiež fyzi chemickou degradáciou za fyziologických podmienok.

Cedazuridín

Primárna metabolická dráha cedazuridínu je konverzia na jeho epimér fyzi chemickou konverziou pri preabsorpcii v GI trakte.

Eliminácia

Decitabín

Po jednorazovej perorálnej dávke Inaqovi bol priemerný (CV%) terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) decitabínu 1,2 (23 %) hodiny. Zdanlivý perorálny klírens (CL/F) bol v rovnovážnom stave 197 l/hod. Hlavnou cestou eliminácie decitabínu je metabolizmus/degradácia. Metabolity a produkty degradácie sa vylučujú najmä obličkami.

Cedazuridín

Po jednorazovej perorálnej dávke Inaqovi bol priemerný (CV%) $t_{1/2}$ cedazuridínu 6,3 (18 %) hodín. Priemerný (CV %) zdanlivý perorálny klírens (CL/F) bol v rovnovážnom stave 25,6 (159 %) l/hod.

Dve hlavné cesty eliminácie cedazuridínu sú renálna eliminácia materského liečiva a konverzia na jeho epimér (ktorý sa následne vylučuje obličkami). Po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg rádioaktívne označeného cedazuridínu sa 46 % (17,1 % bez zmeny) podanej dávky zistilo v moči a 51 % v stolici.

Linearita/nelinearita

U decitabínu sa v rozmedzí dávok od 20 mg do 40 mg v kombinácii so 100 mg cedazuridínu pozorovalo zvýšenie maximálnych koncentrácií (C_{max}) a AUC v priebehu dávkovacieho intervalu približne úmerné dávke.

Expozícia cedazuridínu v rozmedzí hodnotených dávok od 40 mg do 100 mg raz denne bola úmerná dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť ani plocha povrchu tela nemali po podaní Inaqovi klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické parametre decitabínu alebo cedazuridínu.

Porucha funkcie obličiek

FK decitabínu a cedazuridínu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek formálne neskúmala. Do klinických štúdií boli zaradení pacienti s normálnou funkciou obličiek ($n = 65$) ako aj pacienti s miernou ($n = 129$) a stredne závažnou ($n = 103$) poruchou funkcie obličiek. Porucha funkcie obličiek zvyšuje expozíciu cedazuridínu (vzhľadom na to, že renálna eliminácia pôvodného liečiva je hlavnou eliminačnou cestou) a potenciálne tiež zvyšuje expozíciu decitabínu (v dôsledku inhibície metabolizmu decitabínu spôsobenej zvýšenou expozíciou cedazuridínu). Decitabín sa v prevažnej miere metabolizuje a nevylučuje sa obličkami ako nezmenené liečivo. Do štúdií boli zahrnutí len traja pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek a žiadny pacient s terminálnym štádiom ochorenia obličiek. Pozri tiež časti 4.2 a 4.4.

Porucha funkcie pečene

PK decitabínu a cedazuridínu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene formálne neskúmala. Do klinických štúdií bolo zaradených veľmi málo pacientov s poruchou funkcie pečene. Veľký vplyv poruchy funkcie pečene na expozíciu decitabínu alebo cedazuridínu sa neočakávajú, pretože cedazuridín sa nemetabolizuje v pečeni a decitabín sa metabolizuje cytidíndeaminázou, ktorá je prítomná v niekoľkých tkanivách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita, mutagenéza a poškodenie plodnosti

Štúdie karcinogenity s decitabínom, cedazuridínom alebo ich kombináciou sa neuskutočnili.

Decitabín bol mutagénny v štúdiách *in vitro* a *in vivo*. Decitabín zvýšil frekvenciu mutácií v bunkách lymfómu L5178Y u myši a mutácie vznikali v Escherichia coli lac-I transgéne v DNA buniek hrubého čreva myši liečených decitabínom. Decitabín spôsobil chromozomálne preskupovanie u lariev ovocných mušiek.

Cedazuridín bol mutagénny v analýze s reverznou bakteriálnou mutáciou (Amesov test) a bol genotoxický v *in vitro* štúdií chromozomálnej aberácie s použitím ľudských lymfocytov. Hodnotenie genotoxicity cedazuridínu bolo negatívne v troch štúdiách *in vivo* vrátane štúdie mikrojadierka u myši, analýzy Comet a analýzy Pig-A.

Štúdie fertility a toxicity po opakovanom podávaní na zvieratách ukázali nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu a fertilitu.

U samcov myší, ktorým sa podávali intraperitoneálne injekcie 0,15; 0,3 alebo 0,45 mg/m² decitabínu (približne 0,3 % až 1 % odporúčanej klinickej dávky) 3-krát týždenne počas 7 týždňov, sa znížila hmotnosť semenníkov, pozorovali sa abnormálne histologické nálezy a významné poklesy v počte spermií boli zistené pri dávkach $\geq 0,3$ mg/m². U samic spárených so samcami, ktorým sa podávala dávka $\geq 0,3$ mg/m² decitabínu došlo k zníženiu miery gravidity a predimplantačné potraty sa významne zvýšili.

Decitabín sa podával perorálne samcom potkanov v dávkach 0,75; 2,5 alebo 7,5 mg/kg/deň v cykloch 5 dní podávania liečby/23 dní bez liečby, celkovo 90 dní. Pri dávkach $\geq 0,75$ mg/kg (približne ≥ 3 -násobok expozície u pacientov pri odporúčanej klinickej dávke na základe AUC) sa pozorovali nízka hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov, abnormálna histológia a znížený počet spermií.

Cedazuridín sa podával perorálne samcom a samiciam myší v dávkach 100, 300 alebo 1 000 mg/kg/deň v cykloch 7 dní podávania liečby/21 dní bez liečby, celkovo 91 dní. Pri dávke 1 000 mg/kg (približne 108-násobok expozície u pacientov pri odporúčanej klinickej dávke) sa pozorovali nežiaduce reakcie vrátane abnormálnej histológie v semenníkoch, nadsemenníkoch a vaječníkoch, ako aj znížený počet spermií. Pri týchto nálezoch sa ukázala reverzibilita po 3 týždňoch bez podávania dávky.

Teratogénne účinky

Dôkazy z literatúry svedčia o karcinogénnom potenciáli decitabínu. Dostupné údaje z *in vitro* a *in vivo* štúdií poskytujú dostatočné dôkazy o tom, že decitabín má genotoxický potenciál. Údaje z literatúry tiež naznačujú, že decitabín má nežiaduce účinky na všetky aspekty reprodukčného cyklu, vrátane fertility, embryo-fetálneho vývoja a postnatálneho vývoja. Štúdie s viacerými cyklami s opakovanou dávkou na potkanoch a králikoch preukázali, že primárna toxicita bola myelosupresia, vrátane účinkov na kostnú dreň. Tie boli reverzibilné po ukončení liečby. U samcov sa tiež pozorovala gastrointestinálna toxicita, testikulárna atfia, ktorá nebola reverzibilná po plánovanom období rekonvalescencie.

Podávanie decitabínu neonatálnym/juvenilným potkanom ukázalo porovnateľný celkový profil toxicity ako u starších potkanov. Keď boli neonatálne/juvenilné potkany liečené hladinami dávok, ktoré indukujú myelosupresiu, nemalo to vplyv na neurobehaviorálny rozvoj a schopnosť reprodukcie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Sodná soľ kroskarmelózy (E466)
Oxid kremičitý, koloidný bezvodý
Stearát horečnatý (E572)

Filmový obal

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Polyetylén glykol (E1521)

Mastenec (E553b)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 filmom obalených tabliet v PVC/hliníkových blistroch (3-vrstvový za studena tvarovaný hliník-plast).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečná manipulácia s filmom obalenými tabletami Inaqovi

Manipulácia s filmom obalenými tabletami Inaqovi sa má riadiť pokynmi na manipuláciu s cytotoxickými liekmi podľa platných miestnych odporúčaní a/alebo predpisov.

Pri manipulácii s filmom obalenými tabletami Inaqovi neexistuje žiadne riziko za predpokladu, že vonkajší obal tablety je neporušený.

Filmom obalené tablety Inaqovi sa nesmú drviť ani deliť.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s príslušnými miestnymi požiadavkami týkajúcimi sa likvidácie cytotoxických liekov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1756/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Inaqovi 35 mg/100 mg filmom obalené tablety
decitabín/cedazuridín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 35 mg decitabínu a 100 mg cedazuridínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
5 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Tablety prehltajte vcelku. Tablety nežujte, nedrviť ani nelámať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1756/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Inaqovi 35 mg/100 mg tablety
decitabine/cedazuridine

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Inaqovi 35 mg/100 mg filmom obalené tablety

decitabín/cedazuridín
(decitabine/cedazuridine)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Inaqovi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Inaqovi
3. Ako užívať Inaqovi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Inaqovi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Inaqovi a na čo sa používa

Čo je Inaqovi

Inaqovi je liek na rakovinu. Obsahuje liečivá decitabín a cedazuridín.

Na čo sa Inaqovi používa

Inaqovi sa používa samostatne alebo v kombinácii s iným liekom obsahujúcim liečivo venetoklax na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie (AML) u dospelých, keď sa chemoterapia nepovažuje za vhodnú. Inaqovi vám podajú, keď vám prvýkrát diagnostikujú AML.

AML je typ rakoviny postihujúci biele krvinky nazývané myeloblasty. Pri AML sa myeloblasty veľmi rýchlo množia a rastú v kostnej dreni a krvi.

Ako Inaqovi účinkuje

Inaqovi obsahuje dve účinné látky, ktoré pôsobia rôznymi spôsobmi. Decitabín účinkuje tak, že zastavuje rast rakovinových buniek a tiež ich zabíja. Cedazuridín neovplyvňuje priamo rakovinové bunky, no potláča rozklad decitabínu. To zvyšuje množstvo decitabínu, ktoré je dostupné v tele, a tak pomáha zvyšovať účinky decitabínu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Inaqovi

Neužívajte Inaqovi

- ak ste alergický na decitabín alebo cedazuridín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak dojčíte (pozri časť 2, Dojčenie).

Upozornenia a opatrenia

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo sestru, ak máte:

- problémy s pľúcami,
- problémy s pečeňou,
- problémy s obličkami,
- problémy so srdcom.

Myelosupresia a „diferenciačný syndróm“

Inaqovi môže spôsobiť závažnú myelosupresiu (stav, pri ktorom kostná dreň nedokáže vytvárať dostatok krviniek) alebo závažnú imunitnú reakciu nazývanú „diferenciačný syndróm“. Oba stavy môžu byť smrteľné.

Ak spozorujete akékoľvek prejavy a príznaky (príznaky nájdete v časti 4), okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Syndróm rozpadu nádoru

U pacientov užívajúcich liek Inaqovi v kombinácii s venetoklaxom existuje riziko syndrómu rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa lieku obsahujúceho venetoklax.

Srdcovo-cievne ochorenie

Ak ste mali v minulosti problémy so srdcom, porozprávajte sa so svojim lekárom, aby vás sledoval z hľadiska prejavov a príznakov zlyhania srdca.

Krvné vyšetrenia

Počas liečby vám budú robiť krvné vyšetrenia. Uskutočnia sa pred začatím liečby Inaqovi, na začiatku každého liečebného cyklu alebo ak spozorujete akékoľvek prejavy a príznaky myelosupresie. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu toho, či:

- máte dostatočné množstvo krviniek, a
- vaša pečeň a obličky fungujú správne.

Váš lekár môže zmeniť alebo oddialiť vašu dávku Inaqovi. Váš lekár vám môže tiež dať lieky, ktoré pomôžu predchádzať infekciám.

Deti a dospievajúci

Inaqovi nepodávajú deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Tento liek nebol v tejto vekovej skupine skúšaný.

Iné lieky a Inaqovi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, pred začiatkom liečby liekom Inaqovi to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Inaqovi môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú, najmä ak užívate aj nasledujúce lieky na liečbu:

- rakoviny, ako je cytarabín, gemcitabín alebo azacitidín.

Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Inaqovi počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak môžete otehotnieť, pred začatím liečby Inaqovi sa odporúča vykonať tehotenský test.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby liekom Inaqovi a počas 6 mesiacov po poslednej dávke Inaqovi používať účinné metódy antikoncepcie.

Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby liekom Inaqovi a počas 3 mesiacov po poslednej dávke Inaqovi používať účinné metódy antikoncepcie.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najúčinnnejších metódach antikoncepcie.

Dojčenie

Počas liečby liekom Inaqovi nedojčíte. Je to preto, že nie je známe, či Inaqovi prechádza do materského mlieka a či to môže uškodiť vášmu dieťaťu.

Mužská a ženská plodnosť

Inaqovi môže ovplyvniť plodnosť. Nie je známe, či je vplyv na plodnosť trvalý. Porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek, ak máte nejaké obavy alebo ak si pred začatím liečby prajete uchovať spermie alebo zmraziť vajíčka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Inaqovi môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa po užití Inaqovi budete cítiť unavený alebo budete mať závraty, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Inaqovi obsahuje laktózu a sodík.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Inaqovi

Tento liek vám predpíše lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 1 tableta jedenkrát denne počas 5 dní liečebného cyklu. Potom nasleduje 23 dní bez užívania tohto lieku. Jeden liečebný cyklus má 28 dní.

- Tablety prehltnite celé, zapite ich vodou, každý deň približne v rovnakom čase.
- Tablety nežujte, nedrvtite ani nelámate aby sa zabránilo kontaktu s pokožkou alebo práškoveho lieku so vzduchom.
- Keďže užívanie Inaqovi s jedlom môže znížiť účinnosť lieku, Inaqovi sa musí užívať bez jedla. Inaqovi užite 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po jedle.

- Ak na liečbu AML užívate liek Inaqovi aj venetoklax, neužívajte ich súčasne, pretože venetoklax sa má užívať s jedlom. V prípade venetoklaxu postupujte podľa pokynov v písomnej informácii pre používateľa lieku obsahujúceho venetoklax.

Inaqovi budete zvyčajne užívať najmenej 4 cykly. Váš lekár vám bude pravidelne robiť krvné vyšetrenia, aby skontroloval, ako dobre reagujete na liečbu. Váš lekár vám môže odložiť dávku a zmeniť celkový počet cyklov v závislosti od vašej reakcie na liečbu.

Ak budete vracať

Ak budete po užití dávky vracať, v daný deň neužívajte ďalšiu dávku. Užite ďalšiu dávku nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Váš lekár vám môže predpísať ďalší liek, ktorý budete užívať pred každou dávkou Inaqovi, aby ste sa počas liečby vyhlí pocitu nevoľnosti alebo nutkaniu na vracanie.

Ak užijete viac Inaqovi, ako máte

Predávkovanie môže viesť k myelosupresii, sepse alebo zápalu pľúc (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky). Ak užijete viac Inaqovi, ako máte, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Ak zabudnete užiť Inaqovi

Ak vynecháte dávku do 12 hodín od času, kedy ju zvyčajne užívate, vynechanú dávku užite čo najskôr a vrátiť sa k normálnej dennej dávkovacej schéme.

Ak dôjde k vynechaniu dávky o 12 alebo viac hodín, dávku neužite a ďalšiu dávku užite nasledujúci deň vo zvyčajnom čase. Predĺžte dávkovacie obdobie o jeden deň pre každú vynechanú dávku. Ubezpečte sa, že dokončíte celkom 5 denných dávok pre každý cyklus.

Ak prestanete užívať Inaqovi

Ak prestanete užívať tento liek, vaša rakovina už nemusí byť pod kontrolou a príznaky rakoviny sa môžu znovu objaviť. Tento liek by ste preto mali prestať užívať iba vtedy, ak vám to povie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa spôsobu užívania tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- **horúčka:** môže to byť prejav infekcie spôsobenej nízkymi hladinami bielych krviniek (**veľmi časté** – môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí).
- **bolesť na hrudníku alebo dýchavičnosť (s horúčkou či kašľom alebo bez nich):** môže ísť o prejav zápalu pľúc (**veľmi časté** – môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) alebo zápalených pľúc (intersticiálna choroba pľúc (frekvencia neznáma).
- **krvácanie vrátane krvi v stolici alebo krvácania z nosa či ľahkej tvorby modrín:** môže ísť o prejav nízkeho počtu krviniek (krvných doštičiek a červených krviniek) (**časté** – môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- **ťažkosti s pohybom, rozprávaním, porozumením alebo videním; náhla silná bolesť hlavy, záchvat, necitlivosť alebo slabosť v ktorejkoľvek časti tela:** môže ísť o prejavy krvácania vo vnútri hlavy (**časté** – môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí).
- **pocit závratu alebo mdloby, zmätenosť alebo dezorientácia, slabosť, dýchavičnosť, znížená tvorba moču, hnačka, nevoľnosť/vracanie, horúčka, triaška alebo pocit veľkého chladu, vlhká**

koža alebo potenie či kašeľ: môže ísť o prejavy a príznaky infekcie krvi (sepsa) (**veľmi časté** – môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí).

- **horúčka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, vyrážka, znížená tvorba moču, hypotenzia (nízky krvný tlak), opuchy rúk alebo nôh a rýchly prírastok hmotnosti:** môže ísť o príznaky závažnej imunitnej reakcie (diferenciačný syndróm) (frekvencia neznáma).

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- infekcia močových ciest
- infekcia spôsobená baktériami, vírusmi alebo plesňami
- vysoká hladina glukózy v krvi
- vredy v ústach alebo na jazyku v dôsledku bolestivého zápalu sliznice úst
- hnačka
- nevoľnosť a vracanie
- zmenené testy funkcie pečene (zvyšované hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy, bilirubínu)

Časté (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- zápal sínusov
- bolesť hlavy
- zápal čriev (neutropenická kolitída)

Menej časté (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek
- náhla horúčka s viacerými červenými alebo modročervenými vyvýšenými bolestivými škvrnami na koži, zvyčajne na rukách, nohách, trupe, tvári alebo krku. („Akútna febrilná neutrofilná dermatóza“ známa aj ako „Sweetov syndróm“)
- ochorenie srdca

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Inaqovi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Inaqovi obsahuje

- Liečivá sú decitabín a cedazuridín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 35 mg decitabínu a 100 mg cedazuridínu.
- Ďalšie zložky sú:
Inaqovi obsahuje laktózu a sodí, pozri časť 2.
Jadro tablety
monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy (E466), koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý (E572).
Filmový obal
polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), oolyetylénglykol (E1521), mastenec (E553b), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Inaqovi a obsah balenia

Inaqovi tablety sú červené oválne bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 14 mm, hladké na jednej strane a s vyrazeným „H35“ na druhej strane.

Dodávajú sa v hliníkovom blistroch obsahujúcich 5 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami , ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.