PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Inaqovi 35 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg decitabina in 100 mg cedazuridina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 306 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rdeča, ovalna, bikonveksna tableta premera 14 mm, gladka na eni strani in z vtisnjeno oznako »H35« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inaqovi je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z novo diagnozo akutne mieloične levkemije (AML), za katere standardna indukcijska kemoterapija ni primerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Inaqovi je 1 tableta enkrat na dan od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla.

Cikle je treba ponoviti vsakih 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati najmanj 4 cikle do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Za popolni ali delni odziv so lahko potrebni več kot 4 cikli.

- Nadomeščanje z intravenskim decitabinom v istem ciklu ni priporočljivo.
- Pred vsakim odmerkom je treba razmisliti o premedikaciji s standardnim antiemetičnim zdravilom za zmanjšanje navzee in bruhanja (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih, pri katerih se pojavi hematološka in nehematološka toksičnost, je treba razmisliti o odložitvi ali zmanjšanju odmerka na cikel (glejte »Prilagajanje odmerka«).

Izpuščeni ali izbruhani odmerek

- Če bolnik z odmerkom zamudi za manj kot 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, mora izpuščeni odmerek vzeti čim prej in nadaljevati z običajnim dnevnim urnikom jemanja.
- Če bolnik odmerek zamudi za 12 ur ali več, mora počakati in izpuščeni odmerek vzeti naslednji dan ob običajnem času, nato pa obdobje jemanja podaljšati za en dan za vsak izpuščeni odmerek, tako da zaključi 5 dnevnih odmerkov v posameznem ciklu.
- Če bolnik po odmerku bruha, tisti dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji odmerek mora vzeti ob običajnem času in nadaljevati z običajnim dnevnim jemanjem, brez podaljšanja obdobja jemanja.

Prilagajanje odmerka

Hematološki neželeni učinki

Naslednji cikel je treba odložiti, če je absolutno število nevtrofilcev (AŠN) manjše od $1{,}0 \times 10^9$/l in število trombocitov manjše od 50×10^9/l, medtem ko ni prisotna aktivna bolezen. Celotno krvno sliko je treba spremljati, dokler AŠN ni $1{,}0 \times 10^9$/l ali več in število trombocitov ni 50×10^9/l ali več.

V odsotnosti aktivne bolezni:

- Če pride do hematološkega okrevanja (AŠN vsaj $1{,}0 \times 10^9$/l in število trombocitov vsaj 50×10^9/l) v 2 tednih po zadnjem ciklu zdravljenja, je treba to nadaljevati z enakim odmerkom.
- Če ne pride do hematološkega okrevanja (AŠN vsaj $1{,}0 \times 10^9$/l in število trombocitov vsaj 50×10^9/l) v 2 tednih po zadnjem ciklu zdravljenja:
  - zdravljenje je treba odložiti za največ 2 dodatna tedna;
  - bolnik mora zdravljenje nadaljevati z zmanjšanim odmerkom od 1. do 4. dne. Če mielosupresija po zmanjšanju odmerka ne izzveni, je treba razmisliti o nadaljnjem zmanjšanju odmerka v vrstnem redu, navedenem v Preglednici 1;
  - odmerek je treba ohraniti enak ali ga povečati v naslednjih ciklih, kot je klinično indicirano.

Bolnike z aktivno boleznijo je treba zdraviti z najmanj 4 cikli.

Preglednica 1: Priporočeno zmanjšanje odmerka zaradi mielosupresije

Zmanjšanje odmerka	Odmerek
prvo	1 tableta enkrat na dan od 1. do 4. dne
drugo	1 tableta enkrat na dan od 1. do 3. dne
tretje	1 tableta enkrat na dan 1., 3. in 5. dan

Dolgotrajno hudo nevtropenijo in febrilno nevtropenijo je treba zdraviti s podpornim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Nehematološki neželeni učinki

Zaradi naslednjih nehematoloških neželenih učinkov je treba odložiti nadaljnje cikle zdravljenja. Ko neželeni učinki izzvenijo je treba nadaljevati z enakim ali zmanjšanim odmerkom:

- serumska koncentracija kreatinina 2 mg/dl ali več;
- dvakratna ali višja koncentracija bilirubina v serumu od zgornje meje normalne vrednosti;
- dvakratna ali višja koncentracija alanin aminotransferaze (ALT) od zgornje meje normalne vrednosti;

- aktivna ali nenadzorovana okužba.

Pri prilagoditvi odmerka zaradi vseh drugih neželenih učinkov stopnje 3 ali višje je treba upoštevati bolnišnične smernice.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili. Če pride do poslabšanja jetrne funkcije, je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) prilagoditve začetnega odmerka ne priporočamo. Zaradi možnosti poslabšanja neželenih učinkov je treba bolnike z zmerno okvaro ledvic (CrCl 30–59 ml/min/1,73 m^2) spremljati. Zdravila Inaqovi niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro (očistek kreatinina 15–29 ml/min/1,73 m^2) ali končno odpovedjo ledvic (CrCl < 15 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Inaqovi pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Inaqovi je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo vsak dan ob približno istem času. Bolnik dve uri pred jemanjem zdravila in dve uri po tem ne sme zaužiti hrane, da se izogne tveganju pomanjkanja učinkovitosti (glejte poglavje 4.5).

Bolnik tablet ne sme žvečiti, drobiti ali prelomiti, da ne bi učinkovina prišla v stik s kožo ali se sprostila v zrak.

Zdravilo Inaqovi je citotoksično. Za pravilno rokovanje in postopke odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Med zdravljenjem lahko pride do smrtne ali resne mielosupresije (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba pred vsakim ciklom in v skladu s kliničnimi indikacijami pridobiti celotno krvno sliko za spremljanje odziva in toksičnosti. Če je to primerno, je treba za zdravljenje ali profilakso uporabiti rastne faktorje in zdravila za zdravljenje okužb. Naslednji cikel je treba odložiti in ga

nadaljevati z enakim ali zmanjšanim odmerkom, kot je priporočeno (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih nemudoma zdraviti.

Nevtropenija

Podporno zdravljenje vključuje profilaktično dajanje antibiotikov in/ali rastnih faktorjev (na primer G-CSF) za preprečevanje nevtropenije v skladu z bolnišničnimi smernicami. Za primere, v katerih je treba dajanje odložiti, glejte poglavje 4.2.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so prejemali intravenski decitabin, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease) (vključno s pljučnimi infiltrati, organizirajočo pljučnico in pljučno fibrozo) brez znakov infekcijske etiologije. Za izključitev ILD je treba bolnike z akutnim ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov skrbno spremljati. Če je ILD potrjena, je treba uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Uporabe zdravila pri bolnikih z okvaro jeter niso določili. Pri dajanju zdravila bolnikom z okvaro jeter in bolnikom, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter, je potrebna previdnost. Delovanje jeter je treba preverjati pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim ciklom zdravljenja v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic niso proučevali. Pri dajanju zdravila bolnikom s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) je potrebna previdnost. Delovanje ledvic je treba preverjati pred uvedbo zdravljenja, pred vsakim ciklom zdravljenja in v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolezni srca

Bolniki z anamnezo hudega kongestivnega srčnega popuščanja ali s klinično nestabilno boleznijo srca niso bili vključeni v klinične študije, zato varnost in učinkovitost uporabe tega zdravila pri teh bolnikih nista bili dokazani. V obdobju trženja intravenskega decitabina so poročali o primerih kardiomiopatije z dekompenzacijo srca, ki je v nekaterih primerih izzvenela po prekinitvi zdravljenja, zmanjšanju odmerka ali po korektivnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Bolnike, zlasti tiste z boleznimi srca v anamnezi, je treba spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja.

Sindrom diferenciacije

V obdobju trženja intravenskega decitabina so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanega tudi sindrom retinojske kisline) (glejte poglavje 4.8). Sindrom diferenciacije je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov, ki kažejo na sindrom diferenciacije, je treba razmisliti o intravenskem zdravljenju z velikimi odmerki kortikosteroidov in spremljanju hemodinamike. Zdravljenje je treba začasno prekiniti, dokler simptomi ne izzvenijo, pri morebitni ponovni uvedbi pa svetujemo previdnost.

Uporaba antiemetikov

Med zdravljenjem se lahko pojavita navzea in bruhanje. Za lajšanje navzee in bruhanja je treba pred vsakim odmerkom razmisliti o zdravljenju s standardnim antiemetičnim zdravilom.

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno galaktozno intoleranco , popolnim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Inaqovi

Decitabin in cedazuridin nista substrata ali zaviralca citokroma P450 (CYP450), zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zaviralci ali induktorji CYP.

Zaviralci citidin deaminaze

Ker je decitabin substrat za encim citidin deaminazo (CDA), ki presnavlja decitabin do neaktivne deaminirane oblike, se je treba izogibati drugim zdravilom, ki zavirajo CDA, saj lahko sočasna uporaba povzroči povečano izpostavljenost decitabinu.

Vpliv zdravila Inaqovi na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja citidin deaminaza

Cedazuridin je zaviralec CDA, zato po peroralni uporabi zveča izpostavljenost decitabinu. Sočasna uporaba zdravila Inaqovi z zdravili, ki se presnavljajo s CDA (tj. citarabin, gemcitabin, azacitidin), lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost z mogočo večjo toksičnostjo teh zdravil. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Inaqovi z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CDA.

Hrana

Pokazalo se je, da se celokupna izpostavljenost decitabinu se zmanjša ob dajanju skupaj z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala decitabina (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi v času zdravljenja z zdravilom Inaqovi in še 6 mesecev po njegovem zaključku uporabljati učinkovito kontracepcijo in paziti, da ne bi zanosile. Moške je treba opozoriti, naj v času zdravljenja z zdravilom Inaqovi in še 3 mesece po njegovem zaključku uporabljajo učinkovito kontracepcijo, da ne bi spočeli otroka (glejte poglavje 5.3).

Uporabe decitabina in cedazuridina s hormonskimi kontraceptivi niso proučevali.

Nosečnost

Podatkov o uporabi decitabina in cedazuridina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Na podlagi rezultatov študij toksičnosti za zarodek in plod, izvedenih na živalih (glejte poglavje 5.3), lahko sklepamo, da zdravilo Inaqovi škoduje plodu, če ga prejmejo nosečnice.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Inaqovi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja morajo vse ženske v rodni dobi opraviti test nosečnosti. Če bolnica uporablja zdravilo Inaqovi med nosečnostjo ali če zanosi v času uporabe tega zdravila, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se decitabin, cedazuridin ali presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Zdravilo Inaqovi je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

O vplivu uporabe decitabina in cedazuridina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših so opazili toksičnost za jajčnike in testise, vključno z mutagenostjo. Zaradi možnosti, da bi zdravljenje z zdravilom Inaqovi povzročilo neplodnost, naj se moški posvetujejo glede shranjevanja sperme, ženske v rodni dobi pa glede zamrzovanja jajčec še pred začetkom zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja ali načrtovanjem nosečnosti upoštevajte zgornja navodila (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Inaqovi ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da se lahko med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, kot je anemija. Zato je pri upravljanju motornih vozil in strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Inaqovi so ocenili v eni študiji 3. faze (ASTX727-02-EU), v kateri je zdravilo prejelo 80 bolnikov z AML. Splošni varnostni profil zdravila Inaqovi je opisan spodaj in odraža tudi znani varnostni profil intravenskega decitabina.

Med 80 bolniki, ki so prejemali zdravilo, je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila (≥ 20 %), vključno s stopnjo ≥ 3, trombocitopenija.

Najpogostejša resna neželena učinka (≥ 20 %) sta bila febrilna nevtropenija in pljučnica.

Smrt med zdravljenjem se je pojavila pri 24 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili smrt, so vključevali pljučnico (8 %), sepso (3 %) in krvavitev v osrednjem živčnem sistemu ob trombocitopeniji (3 %).

Do trajne prekinitve zdravljenja je prišlo pri 14 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil trajno prekinitev, je bila pljučnica (5 %).

Do prekinitve zdravljenja in zmanjšanja odmerka je prišlo pri 48 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka, je bila mielosupresija, ki se je pojavila pri 19 % bolnikov (n = 15) (nevtropenija [13 %, n = 10], febrilna nevtropenija [5 %, n = 4] in

trombocitopenija [3 %, n = 2]). Neželeni učinek pljučnice je povzročil prekinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka pri 5 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Ocena varnosti neželenih učinkov v veliki meri temelji na izkušnjah z zdravilom Dacogen pri bolnikih z AML. Varnost zdravila Inaqovi pri odraslih bolnikih je bila ocenjena v varnostni populaciji, ki je vključevala bolnike z AML iz ene študije 3. faze (ASTX727-02-EU, N = 80).

Od 80 bolnikov, ki so prejemali zdravilo Inaqovi, jih je bilo zdravilu 6 mesecev ali dlje izpostavljenih 38 %, 6 % pa mu jih je bilo izpostavljenih več kot 1 leto.

Preglednica 2 navaja neželene učinke zdravila, povezane z zdravilom Inaqovi (N = 80) ali tiste, ki so bili povezani z intravenskim decitabinom, glede na organski sistem v MedDRA. Za vsak organski sistem so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostnosti in nato predstavljeni po padajoči resnosti. Navedba pogostnosti za vsak neželeni učinek zdravila je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili pri zdravilu Inaqovi ali pri zdravljenju z intravenskim decitabinom pri bolnikih z AML

Organski sistem MedDRA	**Izraz MedDRA[a]**	**AML (N = 80)**			
		Vse stopnje CTCAE		**Stopnji CTCAE 3–4**	
		%	**Pogostnost**	**%**	**Pogostnost**
Infekcijske in parazitske bolezni	vse druge vrste okužb (virusne, bakterijske, glivične)[b]	50,0	zelo pogosti	25,0	zelo pogosti
	pljučnica[c]	23,8	zelo pogosti	18,8	zelo pogosti
	sepsa[d]	10,0	zelo pogosti	6,3	pogosti
	okužba sečil[e]	17,5	zelo pogosti	2,5	pogosti
	sinusitis (vključno z glivičnim[f] in bakterijskim[g])	2,5	pogosti	2,5	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija[h]	81,3	zelo pogosti	67,5	zelo pogosti
	trombocitopenija[h, i]	73,8	zelo pogosti	67,5	zelo pogosti
	anemija[h]	67,5	zelo pogosti	60,0	zelo pogosti
	nevtropenija[h, j]	41,8	zelo pogosti	41,8	zelo pogosti
	febrilna nevtropenija	28,8	zelo pogosti	26,3	zelo pogosti
	pancitopenija[k]	neznana pogostnost	občasni[k]	neznana pogostnost	občasni[k]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	sindrom diferenciacije[l]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija[h, m]	61,1	zelo pogosti	4,2	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol[n]	2,5	pogosti	neznana pogostnost	pogosti[n]
Srčne bolezni	kardiomiopatija[o]	neznana pogostnost	občasni	neznana pogostnost	občasni

Organski sistem MedDRA	Izraz MedDRA[a]	AML (N = 80)			
		Vse stopnje CTCAE		Stopnji CTCAE 3–4	
		%	Pogostnost	%	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa[n]	6,3	pogosti	neznana pogostnost	pogosti[n]
	intersticijska bolezen pljuč[l]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	stomatitis[p]	10,0	zelo pogosti	1,3	pogosti
	navzea[q]	21,3	zelo pogosti	neznana pogostnost	občasni[q]
	driska[r]	13,8	zelo pogosti	neznana pogostnost	pogosti[r]
	bruhanje[r]	12,5	zelo pogosti	neznana pogostnost	pogosti[r]
	nevtropenični kolitis[s]	1,3	pogosti	1,3	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze[h, t]	30,6	zelo pogosti	2,8	pogosti
	zvišane alaninaminotransferaze[h, u]	28,8	zelo pogosti	2,7	pogosti
	zvečana raven alkalne fosfataze[h, v]	43,7	zelo pogosti	0	navedba smiselno ni potrebna
	zvečana raven bilirubina[h, w, q]	23,3	zelo pogosti	neznana pogostnost	občasni [f]
Bolezni kože in podkožja	akutna febrilna nevtrofilna dermatoza (Sweetov sindrom)[x]	neznana pogostnost	občasni[x]	navedba smiselno ni potrebna[y]	navedba smiselno ni potrebna[y]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija[z]	23,8	zelo pogosti	1,3	pogosti

[a] Ustrezni razred pogostnosti za vsak neželeni učinek zdravila temelji na konvenciji CIOMS III.

[b] Združeni izrazi vključujejo: analni absces, anorektalna okužba, bakteriemija, celulitis, stafilokokni celulitis, okužba s koronavirusom, pozitiven test za koronavirus, enterokokna bakteriemija, virusni enterokolitis, eritem, bakteriemija z bakterijo Escherichia, folikulitis, furunkel, otekanje dlesni, okužba z virusom herpesa, okužba, bakteriemija z bakterijo Klebsiella, zamašen nos, nazofaringitis, oralna kandidoza, oralni herpes, orofaringealna kandidoza, vnetje zunanjega ušesa, periodontitis, faringitis, poliserozitis, psevdomonalna bakteriemija, stafilokokna bakteriemija, stafilokokna okužba, streptokokna bakteriemija, okužba dihal, okužba kože, zobni absces, okužba zob, okužba zgornjih dihal, okužba z virusom varicella zoster.

[c] Združeni izrazi vključujejo: bronhitis, pljučnica.

[d] Združeni izrazi vključujejo: sepsa, septični šok, sistemska kandidoza, urosepsa.

[e] Združeni izrazi vključujejo: bakteriurija, cistitis, disurija, okužba sečil z bakterijo Escherichia, okužba sečil, enterokokna okužba sečil.

[f] Združeni izrazi vključujejo: sinusitis aspergillus, glivični sinusitis.

[g] V kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili bakterijskega sinusitisa, so pa v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom opazili sinusitis (brez navedbe organizma) s pogostnostjo pogosti (3 %, 1 %).

[h] Na podlagi laboratorijskih vrednosti.

[i] Trombocitopenija lahko povzroči krvavitve in hemoragične reakcije, ki so lahko smrtne.

[j] Zmanjšanje števila nevtrofilcev (n = 79).

[k] Pancitopenije, vključno s smrtnimi dogodki, v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa jo opazili v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom s pogostnostjo občasni (< 1 %).

[l] Sindroma diferenciacije in intersticijske bolezni pljuč v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa ju opazili pri intravenskem decitabinu v obdobju trženja.
[m] Hiperglikemija (n = 72).
[n] Glavobola in krvavitve iz nosu stopnje 3–4 v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa ju opazili v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom s pogostnostjo pogosti (1 % in 2 %).
[o] V kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili kardiomiopatije, so pa jo v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom opazili s pogostnostjo občasni (< 1 %).
[p] Združeni izrazi vključujejo: aftozni ulkus, glositis, nelagodje v ustih, nelagodje v ustih in žrelu, orofaringealna bolečina, stomatitis, razjede na jeziku, zobobol.
[q] Navzee in zvečane ravni bilirubina stopnje 3–4 v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa ju opazili v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom s pogostnostjo občasni (< 1 %).
[r] Driske in bruhanja stopnje 3–4 v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa ju opazili v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom s pogostnostjo pogosti (2 % in 1 %).
[s] Vnetja slepega črevesa (vključno s smrtnimi dogodki) v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa ga opazili pri uporabi intravenskega decitabina v obdobju trženja.
[t] Zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (n = 72).
[u] Zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze (n = 73).
[v] Zvečanje vrednosti alkalne fosfataze (n = 71).
[w] Zvečanje vrednosti bilirubina (n = 73).
[x] Akutne febrilne nevtrofilne dermatoze v kliničnem preskušanju z zdravilom Inaqovi niso opazili, so pa jo opazili v kliničnih preskušanjih z intravenskim decitabinom (vse stopnje) s pogostnostjo občasni (< 1 %).
[y] Navedba smiselno ni potrebna (stopnja 3–4): neželenega učinka zdravila niso opazili pri zdravilu Inaqovi ali pri intravenskem decitabinu niti v kliničnih preskušanjih niti v obdobju trženja.
[z] Združeni izrazi vključujejo mrzlico in pireksijo
CTCAE = skupna terminološka merila za neželene dogodke (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki

Hematološki neželeni učinki, ki so povezani z zdravljenjem in o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo, nevtropenijo in febrilno nevtropenijo. Ti neželeni učinki zdravila so znaki mielosupresije in se lahko kažejo kot pancitopenija.

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo, so poročali o resnih neželenih učinkih, povezanih s krvavitvijo, kot so krvavitve v prebavilih in možganske krvavitve ob prisotnosti hude trombocitopenije. Lahko se pojavijo tudi krvavitve oči, kože in sluznic (ustne in anorektalne).

Hematološke neželene učinke je treba obvladovati z rutinskim spremljanjem celotne krvne slike in jih po potrebi zdraviti z uvedbo čimprejšnjega podpornega zdravljenja. Podporno zdravljenje vključuje profilaktično dajanje antibiotikov in/ali rastnih faktorjev (na primer G-CSF) pri nevtropeniji ter transfuzij pri anemiji oziroma trombocitopeniji v skladu z bolnišničnimi smernicami. Za primere, v katerih je treba zdravljenje odložiti, glejte poglavje 4.2.

Infekcijski in parazitski neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo, so poročali o resnih neželenih učinkih v povezavi z okužbami z mogočim smrtnim izidom, kot so septični šok, sepsa, pljučnica in druge okužbe (virusne, bakterijske in glivične).

Bolezni prebavil

Med zdravljenjem so poročali o pojavu enterokolitisa, vključno z nevtropeničnim kolitisom. Enterokolitis lahko privede do septičnih zapletov in je lahko povezan s smrtnim izidom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so prejemali intravenski decitabin, so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (vključno s pljučnimi infiltrati, organizirajočo pljučnico in pljučno fibrozo) brez znakov infekcijske etiologije.

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejemali intravenski decitabin, so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanem tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije je lahko smrten; simptomi in klinični dokazi vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro pridobivanje telesne mase, plevralne izlive, perikardialne izlive, hipotenzijo in disfunkcijo ledvic. Sindrom diferenciacije se lahko pojavi z levkocitozo ali brez nje (glejte poglavje 4.4). Pojavita se lahko tudi sindrom kapilarnega puščanja in koagulopatija (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne populacije bolnikov

Starejši

Od 80 bolnikov v kliničnih študijah, ki so prejemali zdravilo Inaqovi, jih je bilo 39 % mlajših od 75 let, 61 % pa starih 75 let in več. Med bolniki, starimi 75 let in več, in mlajšimi bolniki niso opazili splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Preveliko odmerjanje lahko povzroči več okužb, povezanih z mielosupresijo in nevtropenijo, kot sta pljučnica in sepsa.

Ukrepanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidina; zaviralec citidin deaminaze; oznaka ATC: L01BC58.

Mehanizem delovanja

Decitabin je nukleozidni zaviralec celične presnove, za katerega se domneva, da ima svoje antineoplastične učinke po fosforilaciji in neposredni vdelavi v DNK ter zaviranju metiltransferaze DNK, kar povzroči hipometilacijo DNK in celično diferenciacijo in/ali apoptozo. Z decitabinom povzročena hipometilacija v neoplastičnih celicah lahko obnovi normalno delovanje genov, ki so ključni za nadzor celične diferenciacije in proliferacije. V celicah, ki se hitro delijo, lahko citotoksičnost decitabina pripišemo tudi tvorbi kovalentnih aduktov med metiltransferazo DNK in decitabinom, ki se vdela v DNA.

Citidin deaminaza (CDA) je encim, ki je odgovoren za razgradnjo citidinskih nukleozidov, vključno z citidinskim analogom decitabinom. Visoke ravni CDA v prebavnem traktu in jetrih te nukleozide hitro razgradijo in onemogočijo ali omejijo njihovo peroralno biološko uporabnost. Cedazuridin zavira CDA. Peroralna uporaba cedazuridina z decitabinom poveča sistemsko izpostavljenost decitabinu z zaviranjem presnove prvega prehoda decitabina v črevesju in jetrih s CDA.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Inaqovi so preskušali v odprti, randomizirani dvociklični navzkrižni študiji 3. faze z dvema zaporednima cikloma (ASTX727-02-EU, NCT03306264), ki je vključevala odrasle bolnike z *de novo* ali sekundarno AML po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki niso bili kandidati za standardno indukcijsko kemoterapijo. Skupno 89 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 za peroralno prejemanje zdravila Inaqovi (35 mg decitabina in 100 mg cedazuridina) v 1. ciklu in intravenskega decitabina (20 mg/m^2) v 2. ciklu (n = 44) ali v obratnem zaporedju (n = 45). Zdravilo Inaqovi in intravenski decitabin so prejemali enkrat na dan od 1. do 5. dne 28-dnevnega cikla. Vsi bolniki so v začetku 3. cikla zdravilo Inaqovi prejeli peroralno enkrat na dan od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla do napredovanja bolezni, smrti ali nesprejemljive toksičnosti. Dva od randomiziranih bolnikov nista prejela nobenega zdravljenja v okviru študije, petnajst pa jih je bilo zdravljenih samo v 1. ciklu: 8 z zdravilom Inaqovi, 7 pa z intravenskim decitabinom.

Mediano trajanje zdravljenja je bilo 5 mesecev (razpon od 0 do 18 mesecev).

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob izhodišču so prikazane v Preglednici 3.

Preglednica 3: Demografske značilnosti in značilnosti bolezni v izhodišču (3. faza)

Značilnosti	**3. faza zdravilo Inaqovi (N = 89)**
Starost (leta)	
Mediana (najmanj, največ)	78 (61; 92)
Spol (%)	
Moški	54 (60,7)
Ženski	35 (39,3)
Stanje telesne zmogljivosti po ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Kategorija bolezni (%)	
De novo AML	57 (64,0)
Sekundarna AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Druga predhodna hematološka motnja	7 (7,9)
Z zdravljenjem povezana AML	7 (7,9)

Značilnosti	3. faza zdravilo Inaqovi (N = 89)
Predhodno zdravljenje s HMA (%)	
Predhodno zdravljenje z azacitidinom	2 (2,2)
Odvisnost od transfuzije[a] **(%)**	
Odvisnost od transfuzije eritrocitov	37 (41,6)
Odvisnost od transfuzije trombocitov	14 (15,7)

[a] Opredeljeno kot dokumentacija o ≥ 2 enot transfuzije v 56 dneh od prvega dne zdravljenja v okviru študije.
AML = akutna mieloična levkemija; ECOG = Vzhodna skupina za sodelovanje v onkologiji (Eastern Cooperative Oncology Group); HMA = hipometilirno sredstvo; MDS = mielodisplastični sindrom; RBC = rdeče krvne celice.

Primarno merilo izida študije 3. faze je bila petdnevna kumulativna AUC decitabina v primerjavi z zdravilom Inaqovi in intravenskim decitabinom. Pri zdravilu Inaqovi je bila dosežena $AUC_{0–24ur}$ izpostavljenosti, ki je enaka intravenski infuziji decitabina pri odmerku 20 mg/m^2 (glejte poglavje 5.2).

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali popolni odziv in stopnjo pretvorbe iz odvisnosti od transfuzije v neodvisnost od transfuzije. Opisni povzetki učinkovitosti so prikazani v Preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z AML, študija ASTX727-02-EU AML (3. faza)

Opazovani dogodki	Inaqovi (N = 89)
Popolni odziv (%) [95-% IZ]	21 [13,4; 31,3]
Mediana trajanja popolnega odziva[*] – meseci [95-% IZ]	5,8 [3,3; NE]
Mediani čas do popolnega odziva – meseci [razpon]	3,0 [1,8; 7,4]
Celokupni odziv[†] (%) [95-% IZ]	32 [22,0; 42,2]

[*] Od začetka popolnega odziva do ponovitve bolezni ali smrti
[†] Celokupni odziv je vključeval bolnike s CR, CRi in PR.
IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv; NE = ni mogoče oceniti; OR = celokupni odziv; PR = delni odziv.

Bolnik je bil obravnavan kot neodvisen od transfuzije, če je bil po zdravljenju brez transfuzije eritrocitov in trombocitov ≥ 56 zaporednih dni. Od skupno 41 bolnikov (od 87 zdravljenih bolnikov), ki so bili v izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov in/ali trombocitov, jih je 14 (34 %) postalo neodvisnih od transfuzij eritrocitov ali trombocitov v katerem koli 56-dnevnem obdobju po izhodišču. Od 46 bolnikov, ki so bili na začetku neodvisni od transfuzije eritrocitov in trombocitov, jih je 12 (26 %) ostalo neodvisnih od transfuzije v katerem koli 56-dnevnem obdobju po izhodišču.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Inaqovi za eno ali več podskupin pediatrične populacije v skupini z AML. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre decitabina in cedazuridina so proučevali po dajanju priporočenega odmerka zdravila Inaqovi pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (MDS), kronično mielomonocitno levkemijo (CMML) in AML.

AUC izpostavljenosti decitabinu, enakovredne tistim, doseženim z intravensko infuzijo 20 mg/m^2 decitabina, so bile dosežene pri priporočenem odmerku zdravila Inaqovi v 5 zaporednih dneh. Razmerje geometrične sredine (GMR – geometric mean ratio) petdnevne celokupne $AUC_{0–24ur}$ decitabina pri

zdravilu Inaqovi v primerjavi z intravenskim decitabinom je bilo 99 % za bolnike z MDS/CMML in 100 % za bolnike z AML (90-% IZ: 93-106 % oziroma 91-109 % za MDS/CMML oziroma AML).

V stanju dinamičnega ravnovesja (doseženega z drugim odmerkom) so bile plazemske koncentracije v obtoku običajno 1,8-krat oziroma 1,1-krat večje od plazemskih koncentracij 1. dne za decitabin oziroma cedazuridin.

V populaciji MDS (največ razpoložljivih preiskovancev; podatki iz skupine z AML so bili podobni) je povprečje $AUC_{0–24ur}$ (% koeficient variacije [CV]) izpostavljenosti decitabinu v stanju dinamičnega ravnovesja bilo 189 (55 %) ng × h/ml, C_{max} pa je bila 145 (55 %) ng/ml. Srednja $AUC_{0–24ur}$ izpostavljenosti cedazuridinu v stanju dinamičnega ravnovesja (2. dan) je bila 3290 (45 %) ng × h/ml, C_{max} pa je bila 349 (49 %) ng/ml.

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila Inaqovi je bil mediani čas do najvišje koncentracije (t_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja 3 ure (razpon: 0,5–7,9) za cedazuridin in 1 ura (razpon: 0,3–3) za decitabin. Sočasno dajanje s cedazuridinom je povečalo relativno peroralno biološko uporabnost decitabina za doseganje sistemskih izpostavljenosti AUC, opaženih pri intravenskem decitabinu. Biološka uporabnost cedazuridina je bila 20,7 % (razpon: 12,7–25,6 %).

V navzkrižni študiji vpliva hrane, ki so jo izvedli pri 16 bolnikih, je zaužitje zdravila skupaj z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob zmanjšalo skupno izpostavljenost decitabinu (AUC) za približno 40 % in C_{max} za 54 %. Čas do največje koncentracije (t_{max}) pri cedazuridinu je bil nekoliko zamaknjen, vendar obrok ni bistveno vplival na njegovo sistemsko izpostavljenost.

Porazdelitev

Decitabin

Približno 5 % decitabina se *in vitro* veže na beljakovine v človeški plazmi.Geometrična sredina (% CV) navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 417 l (54 %).

Cedazuridin

Približno 35 % cedazuridina se *in vitro* veže na beljakovine v človeški plazmi. Geometrična sredina (% CV) navideznega volumna porazdelitve cedazuridina je 296 l (51 %).

Biotransformacija

Decitabin

Decitabin se presnavlja predvsem z deaminacijo s citidin deaminazami in tudi s fizikalno-kemijsko razgradnjo v fizioloških pogojih.

Cedazuridin

Primarna presnovna pot za cedazuridin je pretvorba v njegov epimer s fizikalno-kemijsko pretvorbo s preabsorpcijo v prebavnem traktu.

Izločanje

Decitabin

Po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Inaqovi je bil srednji (% CV) končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) decitabina 1,2 (23 %) ure. Navidezni peroralni očistek (CL/F) je bil v stanju dinamičnega ravnovesja 197 l/h. Glavna pot izločanja decitabina je presnova/razgradnja. Presnovki in produkti razgradnje se izločajo predvsem skozi ledvice.

Cedazuridin

Po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Inaqovi je bil povprečni (% CV) $t_{1/2}$ cedazuridina 6,3 (18 %) ure. Srednja vrednost navideznega peroralnega očistka (CL/F) je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 25,6 l/h (159 %).

Dve glavni poti izločanja cedazuridina sta izločanje skozi ledvice v obliki prvotnega zdravila in pretvorba v njegov epimer (ki se nato izloči skozi ledvice). Po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg radioaktivno označenega cedazuridina se je 46 % (17,1 % nespremenjenega) danega odmerka izločilo z urinom, 51 % pa z blatom.

Linearnost/nelinearnost

Za decitabin so v razponu odmerkov 20–40 mg v kombinaciji s 100 mg cedazuridina opazili približno odmerku sorazmerno povečanje najvišjih koncentracij (C_{max}) in AUC.

Izpostavljenost cedazuridinu v ocenjenem razponu odmerkov 40–100 mg enkrat na dan je bila sorazmerna odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol, telesna masa in telesna površina niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične parametre decitabina ali cedazuridina po dajanju zdravila Inaqovi.

Okvara ledvic

Farmakokinetike decitabina in cedazuridina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic formalno niso proučevali. V klinične študije so bili vključeni bolniki z normalnim delovanjem ledvic (N = 65) in taki z blago (N = 129) in zmerno (N = 103) okvaro ledvic. Okvara ledvic poveča izpostavljenost cedazuridinu (ker je izločanje prvotnega zdravila skozi ledvice glavna pot izločanja) in potencialno poveča tudi izpostavljenost decitabinu (zaradi zaviranja presnove decitabina zaradi povečane izpostavljenosti cedazuridinu). Decitabin se v glavnem presnavlja in se ne izloča skozi ledvice v nespremenjeni obliki. V študije so bili vključeni samo trije bolniki s hudo ledvično okvaro in noben bolnik s končno ledvično odpovedjo. Glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4.

Okvara jeter

Farmakokinetike decitabina in cedazuridina pri bolnikih z okvaro jeter formalno niso proučevali. V klinične študije je bilo vključenih zelo malo bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter. Večjega vpliva jetrne okvare na izpostavljenost decitabinu ali cedazuridinu ni pričakovati, ker se cedazuridin ne presnavlja v jetrih, decitabin pa presnavlja citidin deaminaza, ki je prisotna v več tkivih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rakotvornost, mutagenost in škodljiv vpliv na plodnost

Študije rakotvornosti z decitabinom, cedazuridinom ali njuno kombinacijo niso bile izvedene.

Decitabin je bil v študijah *in vitro* in *in vivo* mutagen. Decitabin je povečal pogostnost mutacij v celicah mišjega limfoma L5178Y, mutacije pa so nastale tudi v transgenu lac-I *Escherichia coli* v DNK debelega črevesa pri miših, zdravljenih z decitabinom. Decitabin je povzročil kromosomske preureditve v ličinkah sadnih mušic.

Cedazuridin je bil mutagen pri testu reverzne bakterijske mutacije (Amesov test) in genotoksičen pri študiji kromosomskih aberacij *in vitro* s človeškimi limfociti. Cedazuridin je bil negativen pri oceni genotoksičnosti pri treh študijah *in vivo*, vključno s testom z mišjim mikronukleusom, testom Comet in testom Pig-A.

Študije plodnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

Pri mišjih samcih, ki so prejeli intraperitonealne injekcije 0,15, 0,3 ali 0,45 mg/m^2 decitabina (približno 0,3–1 % priporočenega kliničnega odmerka) trikrat na teden 7 tednov, se je pri odmerkih ≥ 0,3 mg/m^2 zmanjšala masa testisov, opazili so nenormalno histologijo in pomembno zmanjšanje števila semenčic. Pri samicah, ki so se parile s samci, ki so prejemali odmerek decitabina ≥ 0,3 mg/m^2, se je število brejosti zmanjšalo, predimplantacijska izguba pa se je znatno zvečala.

Decitabin so podganjim samcem dajali peroralno v odmerku 0,75, 2,5 oziroma 7,5 mg/kg/dan v ciklih 5 dni dajanja/23 dni prekinitve, skupno 90 dni. Pri odmerkih ≥ 0,75 mg/kg (približno ≥ trikratna izpostavljenost na podlagi AUC v primerjavi s tisto pri bolnikih pri priporočenem kliničnem odmerku) so opazili nizko maso testisov in epididimisa, nenormalno histologijo in zmanjšano število semenčic.

Cedazuridin so mišjim samcem in samicam dajali peroralno v odmerku 100, 300 oziroma 1000 mg/kg/dan v ciklih 7 dni dajanja/21 dni prekinitve, skupno 91 dni. Pri odmerku 1000 mg/kg (približno 108-kratna izpostavljenost v primerjavi s tisto pri bolnikih pri priporočenem kliničnem odmerku) so opazili neželene učinke, vključno z nenormalno histologijo v testisih, epididimisu in jajčnikih ter zmanjšano število semenčic. Te ugotovitve so pokazale reverzibilnost po 3 tednih brez odmerka.

Teratogeni učinki

Podatki iz literature kažejo, da ima decitabin kancerogeni potencial. Razpoložljivi podatki iz študij *in vitro* in *in vivo* vsebujejo dovolj dokazov, ki potrjujejo genotoksični potencial decitabina. Tudi glede na podatke iz literature ima decitabin škodljiv vpliv na vse faze cikla razmnoževanja, vključno s plodnostjo, razvojem zarodka in plodu ter postnatalnim razvojem. Rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih v več ciklusih na podganah in kuncih kažejo, da je poglavitno toksično delovanje mielosupresija, ki vključuje vplive na kostni mozeg, ki so po prenehanju zdravljenja reverzibilni. Poleg tega so opažali gastrointestinalno toksičnost, pri samcih pa tudi atrofijo testisov, ki se v načrtovanih obdobjih okrevanja ni popravila.

Pri dajanju decitabina neonatalnim/juvenilnim podganam je bil splošni profil toksičnosti podoben kot pri starejših podganah. Nevrovedenjski razvoj in sposobnost razmnoževanja pri neonatalnih/juvenilnih podganah, zdravljenih z odmerki, ki inducirajo mielosupresijo, nista bila prizadeta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
natrijev karmelozat (E466)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
polietilenglikol (E1521)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz PVC/aluminija z laminiranim sušilnim sredstvom (trislojni hladno oblikovani aluminij-plastika).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Varno rokovanje z zdravilom Inaqovi filmsko obložene tablete

Pri rokovanju s filmsko obloženimi tabletami zdravila Inaqovi je treba upoštevati smernice za rokovanje s citotoksičnimi zdravili v skladu z veljavnimi lokalnimi priporočili in/ali predpisi.

Če je zunanja obloga tablete nepoškodovana, pri rokovanju s filmsko obloženimi tabletami zdravila Inaqovi ni tveganja.

Filmsko obložene tablete zdravila Inaqovi se ne smejo zdrobiti ali razdeliti.

Odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo je treba uničiti v skladu z veljavnimi lokalnimi zahtevami o odstranjevanju citotoksičnih zdravil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1756/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Inaqovi 35 mg/100 mg filmsko obložene tablete
decitabin/cedazuridin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg decitabina in 100 mg cedazuridina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
5 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pogoltnite celo tableto. Tablet ne žvečite, drobite ali prelomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1756/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Inaqovi 35 mg/100 mg tablete
decitabine/cedazuridine

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Inaqovi 35 mg/100 mg filmsko obložene tablete
decitabin/cedazuridin

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inaqovi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inaqovi
3. Kako jemati zdravilo Inaqovi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inaqovi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inaqovi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Inaqovi
Inaqovi je zdravilo za zdravljenje raka. Vsebuje učinkovini decitabin in cedazuridin.

Za kaj uporabljamo zdravilo Inaqovi
Zdravilo Inaqovi se uporablja samostojno za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih, kadar kemoterapija ni primerna. Zdravilo Inaqovi boste prejeli ob prvi postavitvi diagnoze AML.

AML je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice, imenovane mieloidne celice. Pri AML se mieloidne celice zelo hitro razmnožujejo in v kostnem mozgu in krvi zelo hitro rastejo.

Kako deluje zdravilo Inaqovi
Zdravilo Inaqovi vsebuje dve učinkovini, ki delujeta na različne načine. Decitabin deluje, tako da ustavi rast rakavih celic. Rakave celice tudi ubija. Cedazuridin na rakave celice nepostredno ne vpliva, temveč zavira razgradnjo decitabina, kar poveča količino decitabina, ki je na voljo v telesu, in tako pomaga povečati njegove učinke.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inaqovi

Ne jemljite zdravila Inaqovi:
- če ste alergični na decitabin ali cedazuridin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite (glejte poglavje 2 »Dojenje«).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Inaqovi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- imate težave s pljuči;
- imate težave z jetri;
- imate težave z ledvicami;
- imate težave s srcem.

Mielosupresija in »sindrom diferenciacije«
Zdravilo Inaqovi lahko povzroči resno mielosupresijo (stanje, pri katerem kostni mozeg ne more tvoriti dovolj krvnih celic) ali resno imunsko reakcijo, imenovano »sindrom diferenciacije«. Oboje je lahko smrtno.
Če opazite kakršne koli znake in simptome, poiščite nujno zdravniško pomoč (za simptome glejte poglavje 4).

Srčno-žilna bolezen
Če ste v preteklosti imeli težave s srcem, se posvetujte s svojim zdravnikom, da vas bo lahko spremljal glede znakov in simptomov srčnega popuščanja.

Krvne preiskave
Med zdravljenjem vam bodo izvajali krvne preiskave. Te bodo izvedli pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inaqovi, na začetku vsakega cikla zdravljenja ali če opazite kakršne koli znake in simptome mielosupresije. S temi testi bodo preverili, ali:
- imate dovolj krvnih celic;
- vaša jetra in ledvice pravilno delujejo.

Zdravnik lahko spremeni ali odloži odmerek zdravila Inaqovi. Zdravnik vam lahko predpiše tudi zdravila za preprečevanje okužb.

Otroci in mladostniki
Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo dobiti zdravila Inaqovi. To zdravilo ni bilo raziskano za to starostno skupino.

Druga zdravila in zdravilo Inaqovi
Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inaqovi obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Inaqovi lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil, zlasti če jemljete tudi naslednja zdravila:
- za zdravljenje raka, kot so citarabin, gemcitabin ali azacitidin.

Nosečnost, kontracepcija, dojenje in plodnost

Nosečnost
Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
Zdravila Inaqovi med nosečnostjo ne smete jemati, ker lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če ste v rodni dobi, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inaqovi priporočljivo opraviti test nosečnosti.

Kontracepcija
Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Inaqovi in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Inaqovi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški s partnerko v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Inaqovi in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

O najučinkovitejših metodah kontracepcije se posvetujte z zdravnikom.

Dojenje
Med zdravljenjem z zdravilom Inaqovi ne smete dojiti. Vzrok za to je, da ni znano, ali zdravilo Inaqovi prehaja v materino mleko in ali bi to lahko škodovalo vašemu otroku.

Plodnost pri moških in ženskah
Zdravilo Inaqovi lahko vpliva na plodnost. Ni znano, ali je učinek na plodnost trajen. Preden vzamete to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom, če imate kakršne koli pomisleke ali če želite pred začetkom zdravljenja shraniti svojo spermo oziroma zamrzniti jajčeca.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo Inaqovi lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali uporabo orodja ali strojev. Če ste po jemanju zdravila Inaqovi utrujeni ali omotični, ne vozite ali uporabljajte orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Inaqovi vsebuje laktozo in natrij
Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Inaqovi

To zdravilo vam bo predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Pri jemanju tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 1 tableta enkrat na dan prvih 5 dni cikla zdravljenja. Temu sledi 23 dni brez jemanja tega zdravila. En cikel zdravljenja ima 28 dni.

- Tablete pogoltnite cele, z vodo, vsak dan ob približno istem času.
- Tablet ne žvečite, drobite ali prelomite, da ne bi zdravilo prišlo v stik s kožo ali ušlo v zrak.
- Ker lahko jemanje zdravila Inaqovi skupaj s hrano zmanjša učinkovitost zdravila, ga je treba jemati brez hrane. Zdravilo Inaqovi vzemite 2 uri pred obrokom ali 2 uri po njem.

Običajno boste zdravilo Inaqovi jemali vsaj 4 cikle. Zdravnik vam bo opravljal redne preiskave krvi, da preveri, kako dobro se odzivate na zdravljenje. Zdravnik lahko vaš odmerek odloži in spremeni skupno število ciklov, odvisno od vašega odziva na zdravljenje.

Če bruhate
Če po zaužitju odmerka bruhate, tisti dan ne vzemite dodatnega odmerka. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času naslednji dan.

Zdravnik vam bo morda predpisal dodatna zdravila, ki jih morate vzeti pred vsakim odmerkom zdravila Inaqovi, ki bodo preprečila, da bi vam bilo slabo ali bi morali bruhati med zdravljenjem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Inaqovi, kot bi smeli
Preveliko odmerjanje lahko povzroči mielosupresijo, sepso ali pljučnico (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). Če ste vzeli večji odmerek zdravila Inaqovi, kot bi smeli, poiščite **nujno zdravniško pomoč**.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Inaqovi
Če z odmerkom zamudite manj kot 12 ur od časa, ko bi ga morali vzeti, izpuščeni odmerek vzemite čim prej in nadaljujte z običajnim dnevnim urnikom jemanja.

Če odmerek zamudite za 12 ur ali več: izpuščenega odmerka ne vzemite, naslednji odmerek pa vzemite naslednji dan ob običajnem času. Obdobje jemanja zdravila podaljšajte za en dan za vsak izpuščeni odmerek. Poskrbite za to, da boste vzeli skupno 5 dnevnih odmerkov v vsakem ciklu.

Če prenehate jemati zdravilo Inaqovi
Če prenehate jemati to zdravilo, vaš rak morda ne bo več obvladovan in se vam lahko znova pojavijo simptomi raka. Zato to zdravilo prenehajte jemati le, če vam tako naroči zdravnik.
Če imate dodatna vprašanja o jemanju tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:
- **vročina**: to je lahko znak okužbe, ki jo povzroča nizka raven belih krvnih celic (**zelo pogosto** – lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 oseb);
- **bolečina v prsnem košu ali težko dihanje (z ali brez vročine ali kašljem ali brez)**: to so lahko znaki pljučnice (**zelo pogosto** – lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 oseb) ali vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč (pogostnost ni znana);
- **krvavitev, vključno s prisotnostjo krvi v blatu, krvavitvijo iz nosu ali hitrejšim pojavom podplutb**: to je lahko znak nizkega števila krvnih celic (trombocitov in rdečih krvnih celic) (**pogosto** – lahko se pojavi pri največ 1 od 10 oseb);
- **težave z gibanjem, govorom, razumevanjem ali vidom; nenaden hud glavobol, epileptični napad, otrplost ali šibkost katerega koli dela telesa**: to so lahko znaki krvavitve v glavi (**pogosto** – lahko se pojavi pri največ 1 od 10 oseb);
- **občutek omotice ali omedlevice, zmedenost ali dezorientacija, šibkost, zasoplost, zmanjšano uriniranje, driska, slabost s siljenjem na bruhanje/bruhanje, zvišana telesna temperatura, drgetanje ali močan občutek mraza, vlažna koža ali potenje ali kašelj**: to so lahko znaki in simptomi okužbe krvi (sepse) (**zelo pogosto** – lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 oseb);
- **vročina, kašelj, težko dihanje, izpuščaj, zmanjšano uriniranje, hipotenzija (nizek krvni tlak), otekanje rok ali nog** in **hitro pridobivanje telesne teže:** to so lahko znaki resne imunske reakcije (sindrom diferenciacije) (pogostnost ni znana).

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):
- okužba sečil;
- okužba, ki jo povzročajo bakterije, virusi ali glive;
- visoke ravni glukoze v krvi;

- razjede v ustih ali na jeziku zaradi bolečega vnetja ustne sluznice;
- driska;
- slabost s siljenjem na bruhanje in bruhanje;
- spremenjene vrednostitestov delovanja jeter (zvečane vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze, bilirubina).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb):
- vnetje sinusov;
- glavobol;
- vneto črevesje (nevtropenični kolitis).

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb):
- zmanjšanje števila rdečih, belih krvnih celic in krvnih ploščic;
- nenadna vročina z več rdečimi ali modrikasto-rdečimi dvignjenimi bolečimi lisami na koži, običajno na rokah, nogah, trupu, obrazu ali vratu (to se imenuje tudi »akutna febrilna nevtrofilna dermatoza« ali »Sweetov sindrom«);
- bolezni srčne mišice.

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inaqovi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inaqovi

- Učinkovini sta decitabin in cedazuridin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg decitabina in 100 mg cedazuridina.
- Druge sestavine zdravila so:
  zdravilo Inaqovi vsebuje laktozo in natrij, glejte poglavje 2.
  Jedro tablete
  laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), natrijev karmelozat (E466), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572).
  Filmska obloga
  polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), polietilenglikol (E1521), smukec (E553b), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Inaqovi in vsebina pakiranja
Zdravilo Inaqovi so rdeče, ovalne bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 14 mm, ki so na eni strani gladke, na drugi strani pa imajo vtisnjeno oznako »H35«.

Dobavljene so v pretisnih omotih iz folije, ki vsebujejo 5 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Nizozemska

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

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65.561
04013 Latina Scalo (LT)
Italija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: https://www.ema.europa.eu, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.