

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inaқovi 35 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg децитабин (decitabine) и 100 mg цедазуридин (cedazuridine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 306 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Червена овална, двойноизпъкнала таблетка с диаметър 14 mm, гладка от едната страна и с вдлъбнато релефно означение „Н35“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Inaқovi е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ), които не са подходящи кандидати за стандартна индукционна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарства.

Дозировка

Препоръчителната доза Inaқovi е 1 таблетка веднъж дневно в дните от 1 до 5 на всеки 28-дневен цикъл.

Циклите трябва да се повтарят на всеки 28 дни. Лечението трябва да продължи минимум 4 цикъла до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пълното или частичното повлияване може да изисква повече от 4 цикъла.

- Заместване с интравенозен децитабин в рамките на един цикъл не се препоръчва.
- Трябва да се обмисли премедикация със стандартна антиеметична терапия преди всяка доза, за да се сведе до минимум гаденето и повръщането (вж. точка 4.4).
- Трябва да се обмисли отлагане или намаляване на дозата на цикъл за пациенти, при които има прояви на хематологична и нехематологична токсичност (вж. „Корекции на дозата“).

Пропуснатата или повърнатата доза

- Ако пациентът пропусне доза в рамките на 12 часа след обичайния час на прием, той трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро и да възобнови обичайната схема на ежедневно прилагане.
- Ако пациентът пропусне доза и са изминали 12 часа или повече, той трябва да изчака и да приеме пропуснатата доза на следващия ден в обичайния час, и след това да удължи периода на прилагане с един ден за всяка пропусната доза, за да приеме 5 дневни дози за всеки цикъл.
- Ако пациентът повърне след приема на доза, в този ден не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата доза трябва да се приеме в обичайния час и да се възобнови обичайното ежедневно прилагане, без удължаване на периода на прилагане.

Корекции на дозата

Хематологични нежелани реакции

Следващият цикъл трябва да се отложи, ако абсолютният брой на неутрофилите (ANC) е по-малко от $1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцитите са по-малко от $50 \times 10^9/l$ при липсата на активно заболяване. Трябва да се следи пълната кръвна картина (ПКК), докато ANC достигне $1,0 \times 10^9/l$ или повече и тромбоцитите са $50 \times 10^9/l$ или повече.

При липсата на активно заболяване:

- Ако настъпи хематологично възстановяване (ANC най-малко $1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити най-малко $50 \times 10^9/l$) в рамките на 2 седмици след последния цикъл на лечение, лечението трябва да продължи със същата доза.
- Ако не настъпи хематологично възстановяване (ANC най-малко $1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити най-малко $50 \times 10^9/l$) в рамките на 2 седмици след последния цикъл на лечение:
 - Лечението трябва да се отложи с до 2 допълнителни седмици И
 - Пациентът трябва да възобнови лечението с намалена доза в дните от 1 до 4. Трябва да се обмисли допълнително намаляване на дозата в реда, изброен в Таблица 1, ако миелосупресията персистира след намаляване на дозата.
 - Дозата трябва да се поддържа или увеличи през следващите цикли, както е клинично показано.

Пациентите трябва да преминат през минимум 4 цикъла на лечение при активно заболяване.

Таблица 1: Препоръчително намаляване на дозата при миелосупресия

Намаляване на дозата	Доза
Първо	1 таблетка веднъж дневно в дните от 1 до 4
Второ	1 таблетка веднъж дневно в дните от 1 до 3
Трето	1 таблетка веднъж дневно в дните 1, 3 и 5

Персистираща тежка неутропения и фебрилна неутропения трябва да се лекуват с поддържащо лечение (вж. точка 4.4).

Нехематологични нежелани реакции

Следващите цикли на лечение трябва да се отложат при следните нехематологични нежелани реакции и да се възобновят със същата или намалена доза след отшумяване:

- Серумен креатинин 2 mg/dl или повече
- Серумен билирубин 2 пъти над горната граница на нормата (ГГН) или повече
- Нива на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) 2 пъти над ГГН или повече
- Активна или неконтролирана инфекция

Корекциите на дозата за всички други нежелани реакции степен 3 или по-висока трябва да следват местния стандарт.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Необходимостта от корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане не е оценена. Ако възникне влошаване на чернодробната функция, пациентите трябва внимателно да се наблюдават (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на началната доза за пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $[CrCl] \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Поради потенциала за увеличаване на нежеланите реакции пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане ($CrCl$ от 30 до $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) трябва да се наблюдават. Inaқovі не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($CrCl$ от 15 до $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или краен стадий на бъбречно заболяване ($CrCl < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Inaқovі в педиатричната популация (на възраст под 18 години) не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Inaқovі е за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода приблизително по едно и също време всеки ден. Храна не трябва да се консумира 2 часа преди и 2 часа след приема, за да се избегне риска от липса на ефикасност (вж. точка 4.5).

Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или чупят, за да се избегне контакт с кожата или освобождаване на активното вещество във въздуха.

Inaқovі е цитотоксичен лекарствен продукт. За правилната работа с него и процедурите за изхвърляне вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

По време на лечението може да възникне сериозна миелосупресия или такава с летален изход (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението, преди всеки цикъл и както е клинично показано трябва да се прави пълна кръвна картина, за да се следи повлияването и токсичността. Трябва да се прилагат растежни фактори и терапии срещу инфекции за лечение или профилактика, както е подходящо. Следващият цикъл трябва да се отложи и да се възобнови със същата или намалена доза, както се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват своевременно.

Неутропения

Поддържащото лечение включва профилактично приложение на антибиотици и/или поддръжка с растежен фактор (напр. G-CSF) за неутропения според местния стандарт. За случаите, в които приложението трябва да се отложи, вижте точка 4.2.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Съобщава се за случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ) (включително белодробни инфилтрати, организираща пневмония и белодробна фиброза) без признаци на инфекциозна етиология при пациенти, получаващи интравенозен децитабин. Пациентите с остро начало или необяснимо влошаване на белодробните симптоми трябва да бъдат внимателно оценени, за да се изключи ИББ. Ако се потвърди ИББ, трябва да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Употребата при пациенти с чернодробно увреждане не е установена. Необходимо е повишено внимание при приложението на лекарствения продукт при пациенти с чернодробно увреждане и при пациенти, които развиват признаци или симптоми на чернодробно увреждане. Преди започване на лечението, преди всеки цикъл на лечение и както е клинично показано трябва да се правят изследвания на чернодробната функция (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не е проучена. Необходимо е повишено внимание при приложението на лекарствения продукт при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Преди започване на лечението, преди всеки цикъл на лечение и както е клинично показано трябва да се правят изследвания на бъбречната функция (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечно заболяване

Пациентите с анамнеза за тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или клинично нестабилно сърдечно заболяване са изключени от клиничните проучвания и следователно безопасността и ефикасността на лекарствения продукт не са установени при тези пациенти. Съобщава се за случаи на кардиомиопатия със сърдечна декомпенсация, понякога обратими след преустановяване на лечението, намаляване на дозата или коригиращо лечение, при интравенозен децитабин в

постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Пациентите, особено тези с анамнеза за сърдечно заболяване, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност.

Синдром на диференциация

Съобщава се за случаи на синдром на диференциация (известен също като синдром на ретиноевата киселина) при интравенозен децитабин в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Синдромът на диференциация може да е с летален изход (вж. точка 4.8). При първа поява на симптоми или признаци, предполагащи синдром на диференциация, трябва да се обмисли лечение с висока доза кортикостероиди интравенозно и наблюдение на хемодинамиката. Лечението трябва временно да се преустанови до отшумяване на симптомите и, ако се възобновят, се препоръчва повишено внимание.

Приложение на антиеметици

По време на лечението е възможна поява на гадене и повръщане. Трябва да се обмисли приложение на стандартна антиеметична терапия преди всяка доза, за да се сведе до минимум гаденето и повръщането.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Inaquiv

Децитабин и цедазуридин не са субстрати или инхибитори на цитохром P450 (CYP450), следователно не се очакват взаимодействия с инхибитори или индуктори на CYP.

Инхибитори на цитидин деаминаза

Тъй като децитабин е субстрат на ензима цитидин деаминаза (CDA), който метаболизира децитабин до неактивна деаминирана форма, трябва да се избягват други лекарствени продукти, инхибиращи CDA, тъй като едновременното приложение може да доведе до повишена експозиция на децитабин.

Ефект на Inaquiv върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани чрез цитидин деаминаза

Цедазуридин е инхибитор на CDA и по този начин увеличава експозицията на децитабин след перорално приложение. Съпътстващото приложение на Inaquiv с лекарствени продукти, метаболизирани чрез CDA (т.е. цитарабин, гемцитабин, азацитидин) може да доведе до увеличена системна експозиция с потенциал за увеличена токсичност на тези лекарствени продукти. Едновременното приложение на Inaquiv с лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез CDA, трябва да се избягва.

Храна

Доказано е, че общата експозиция на децитабин намалява, когато децитабин се приема с богата на мазнини, висококалорична храна (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на децитабин (вж. точка 5.3) жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни мерки за контрацепция и да избягват забременяване по време на лечението с Inaqovi и в продължение на 6 месеца след края на лечението. Мъжете трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да бъдат посъветвани да не зачеват деца, докато приемат Inaqovi и 3 месеца след края на лечението (вж. точка 5.3).

Употребата на децитабин и цедазуридин с хормонални контрацептиви не е проучена.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на децитабин и цедазуридин при бременни жени.

Въз основа на резултатите от проучвания за ембриофетална токсичност, проведени при животни (вж. точка 5.3), Inaqovi може да увреди плода, когато се прилага на бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на Inaqovi по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, не се препоръчва. Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност на всички жени с детероден потенциал. Ако Inaqovi се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали децитабин, цедазуридин или техните метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Inaqovi е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3)

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на децитабин и цедазуридин върху фертилитета при хора. Наблюдавана е овариална и тестикуларна токсичност, включително мутагенност, в проучвания за токсичност при многократно прилагане при мишки. Тъй като е вероятно терапията да предизвика безплодие, мъжете трябва да потърсят съвет за консервиране на сперма, а жените с детероден потенциал трябва да потърсят консултация относно криоконсервация на яйцеклетки, преди да започнат лечението. Горните указания трябва да се обмислят преди започване на лечение или планиране на бременност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Inaovi има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че може да получат нежелани ефекти, като анемия, по време на лечението. Следователно е необходимо повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Inaovi е оценена в едно проучване фаза 3 (ASTX727-02-EU), в което 80 пациенти с ОМЛ получават лекарствения продукт. Общият профил на безопасност на Inaovi е описан по-долу и също така отразява известния профил на безопасност на интравенозен децитабин.

Сред 80-те пациенти, които получават лечение, най-честата нежелана лекарствена реакция ($\geq 20\%$), включително степен ≥ 3 , е тромбоцитопения.

Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 20\%$) са фебрилна неутропения и пневмония.

Смърт по време на лечението настъпва при 24% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до смърт, включват пневмония (8%), сепсис (3%) и хеморагия в централната нервна система на фона на тромбоцитопения (3%).

Окончателно преустановяване на лечението се съобщава при 14% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до окончателно преустановяване на лечението, е пневмония (5%).

Прекъсване на лечението и намалявания на дозата се съобщава при 48% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекъсване на лечението и намаляване на дозата, е миелосупресия, която възниква при 19% от пациентите ($n = 15$) (неутропения [13%, $n = 10$], фебрилна неутропения [5%, $n = 4$] и тромбоцитопения [3%, $n = 2$]). Нежеланата реакция пневмония води до прекъсване на лечението и намаляване на дозата при 5% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на безопасността на нежеланите реакции до голяма степен се базира на опита с Dasogen при пациенти с ОМЛ. Безопасността на Inaovi при възрастни пациенти е оценена в популация, която включва пациенти с ОМЛ от едно проучване фаза 3 (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Сред 80-те пациенти, които получават Inaovi, 38% са с експозиция в продължение на 6 месеца или повече, а 6% са с експозиция в продължение на повече от 1 година.

В Таблица 2 са изброени нежеланите лекарствени реакции, свързани с Inaovi ($N = 80$) или с интравенозен децитабин, по системо-органен клас (СОК) според MedDRA. В рамките на всеки СОК нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност като: много чести (1/10); чести (1/100 до < 1/10); нечести (1/1000 до < 1/100); редки (1/10 000 до < 1/1000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при Inaqovi или терапия с интравенозен децитабин при пациенти с ОМЛ

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA ^a	ОМЛ (N = 80)			
		Всички степени по СТСАЕ		Степен 3 – 4 по СТСАЕ	
		%	Честота	%	Честота
Инфекции и инфестации	Всички други инфекции (вирусни, бактериални, гъбични) ^b	50,0	Много чести	25,0	Много чести
	Пневмония ^b	23,8	Много чести	18,8	Много чести
	Сепсис ^г	10,0	Много чести	6,3	Чести
	Инфекция на пикочните пътища ^d	17,5	Много чести	2,5	Чести
	Синуит (включително гъбичен ^e и бактериален ^ж)	2,5	Чести	2,5	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения ^з	81,3	Много чести	67,5	Много чести
	Тромбоцитопения ^{з, и}	73,8	Много чести	67,5	Много чести
	Анемия ^з	67,5	Много чести	60,0	Много чести
	Неутропения ^{з, и}	41,8	Много чести	41,8	Много чести
	Фебрилна неутропения	28,8	Много чести	26,3	Много чести
	Панцитопения ^к	С неизвестна честота	Нечести ^к	С неизвестна честота	Нечести ^к
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Синдром на диференциация ^л	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия ^{з, м}	61,1	Много чести	4,2	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие ^н	2,5	Чести	С неизвестна честота	Чести ^н
Сърдечни нарушения	Кардиомиопатия ^o	С неизвестна честота	Нечести	С неизвестна честота	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис ^н	6,3	Чести	С неизвестна честота	Чести ^н
	Интерстициална белодробна болест ^л	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA ^a	ОМЛ (N = 80)			
		Всички степени по СТСАЕ		Степен 3 – 4 по СТСАЕ	
		%	Честота	%	Честота
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит ⁱⁱ	10,0	Много чести	1,3	Чести
	Гадене ^q	21,3	Много чести	С неизвестна честота	Нечести ^q
	Диария ^p	13,8	Много чести	С неизвестна честота	Чести ^p
	Повръщане ^p	12,5	Много чести	С неизвестна честота	Чести ^p
	Неутропеничен колит ^c	1,3	Чести	1,3	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспаргат аминотрансфераза ^{3, r}	30,6	Много чести	2,8	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза ^{3, y}	28,8	Много чести	2,7	Чести
	Повишена алкална фосфатаза ^{3, ф}	43,7	Много чести	0	Неприложимо
	Повишен билирубин ^{3, x, q}	23,3	Много чести	С неизвестна честота	Нечести ^c
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet) ⁱⁱ	С неизвестна честота	Нечести ⁱ	Неприложимо ⁱⁱⁱ	Неприложимо ⁱⁱⁱ
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия ⁱⁱⁱ	23,8	Много чести	1,3	Чести

^a Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се базира на конвенцията CIOMS III

^b Групираните термини включват анален абсцес, аноректална инфекция, бактериемия, целулит, стафилококов целулит, коронавирусна инфекция, положителен тест за коронавирус, ентерококова бактериемия, вирусен ентероколит, еритема, бактериемия с ешерихия, фоликулит, фурункул, подуване на венците, инфекция с херпес вирус, инфекция, бактериемия с клепсиела, назална конгестия, назофарингит, орална кандидоза, орален херпес, орофарингеална кандидоза, външен отит, пародонтит, фарингит, полисерозит, бактериемия с псевдомонас, стафилококова бактериемия, стафилококова инфекция, стрептококова бактериемия, инфекция на дихателните пътища, кожна инфекция, зъбен абсцес, зъбна инфекция, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция с варицела зостер вирус

^b Групираните термини включват бронхит, пневмония

^r Групираните термини включват сепсис, септичен шок, системна кандидоза, уросепсис

^d Групираните термини включват бактериурия, цистит, дизурия, инфекция на пикочните пътища с ешерихия, инфекция на пикочните пътища, ентерококова инфекция на пикочните пътища

^c Групираните термини включват аспергилозен синусит, гъбичен синусит

^ж Бактериален синусит не е наблюдаван в клиничното изпитване с InaQovi, но е наблюдаван синусит (не е уточнен микроорганизъм) в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „чести“ (3%, 1%)

³ Въз основа на лабораторни стойности

ⁱⁱ Тромбоцитопенията може да доведе до кръвоизлив и хеморагични реакции, които може да са с летален изход

ⁱⁱ Намален брой на неутрофили (n = 79)

- ^к Панцитопения, включително събития с летален изход, не е наблюдавана в клиничното изпитване с Inaqovi, но е наблюдавана в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „нечести“ (< 1%)
 - ^л Синдром на диференциация и интерстициална белодробна болест не са наблюдавани в клиничното изпитване с Inaqovi, но са наблюдавани в постмаркетингови условия при употребата на i.v. децитабин
 - ^м Хипергликемия (n = 72)
 - ^н Главоболие и епистаксис степен 3 – 4 не са наблюдавани в клиничното изпитване с Inaqovi, но са наблюдавани в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „чести“ (1% и 2%)
 - ^о Кардиомиопатия не е наблюдавана в клиничното изпитване с Inaqovi, но е наблюдавана в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „нечести“ (< 1%)
 - ^п Групираните термини включват афтозна язва, глосит, орален дискомфорт, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит, улцерация на езика, зъбобол
 - ^q Гадене и повишен билирубин, степен 3 – 4, не са наблюдавани в клиничното изпитване с Inaqovi, но са наблюдавани в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „нечести“ (< 1%)
 - ^р Диария и повръщане, степен 3 – 4, не са наблюдавани в клиничното изпитване с Inaqovi, но са наблюдавани в клинични изпитвания с i.v. децитабин с честота „чести“ (2% и 1%)
 - ^с Цистит (включително събития с летален изход) не е наблюдаван в клиничното изпитване с Inaqovi, но е наблюдаван в постмаркетингови условия при употребата на i.v. децитабин
 - ^т Повишена аспартат аминотрансфераза (n = 72)
 - ^у Повишена аланин аминотрансфераза (n = 73)
 - ^ф Повишена алкална фосфатаза (n = 71)
 - ^х Повишен билирубин (n = 73)
 - ^ч Остра фебрилна неутрофилна дерматоза не е наблюдавана в клиничното изпитване с Inaqovi, но е наблюдавана в клинични изпитвания с i.v. децитабин (всички степени) с честота „нечести“ (< 1%)
 - ^ш Неприложимо (степен 3 – 4): Нежелани лекарствени реакции не са наблюдавани при Inaqovi или i.v. децитабин в клинични изпитвания и постмаркетингови условия
 - ^щ Групираните термини включват втрисане и пирексия
- СТСАЕ= Общи терминологични критерии за нежелани събития

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните хематологични нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението, включват левкопения, тромбоцитопения, анемия, неутропения и фебрилна неутропения. Тези нежелани лекарствени реакции са прояви на миелосупресия и могат да се манифестират като панцитопения.

Съобщава се за сериозни, свързани с кръвоизлив нежелани лекарствени реакции, като стомашно-чревен кръвоизлив и церебрална хеморагия на фона на тежка тромбоцитопения, при пациенти, получаващи лечение. Кръвоизлив може да възникне и в очите, по кожата и лигавичните мембрани (в устата или аноректален).

Хематологичните нежелани лекарствени реакции трябва да се лекуват с редовно следене на пълната кръвна картина и своевременно провеждане на необходимото поддържащо лечение. Поддържащото лечение включва профилактично приложение на антибиотици и/или поддръжка с растежен фактор (напр. G-CSF) за неутропения и трансфузии за анемия или тромбоцитопения, според местния стандарт. За случаите, в които лечението трябва да се отложи, вижте точка 4.2.

Инфекции и инфестации като нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за сериозни нежелани реакции, свързани с инфекции, с потенциално летален изход, като напр. септичен шок, сепсис, пневмония и други инфекции (вирусни, бактериални и гъбични), при пациенти, получаващи лечение.

Стомашно-чревни нарушения

По време на лечение се съобщава за случаи на ентероколит, включително неутропеничен колит. Ентероколитът може да доведе до септични усложнения и може да бъде свързан с летален изход.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Съобщава се за случаи на интерстициална белодробна болест (включително белодробни инфилтрати, организираща пневмония и белодробна фиброза), без признаци на инфекциозна етиология, при пациенти, получаващи интравенозен децитабин.

Синдром на диференциация

Съобщава се за случаи на синдром на диференциация (известен също като синдром на ретиноевата киселина) при пациенти, получаващи интравенозен децитабин. Синдромът на диференциация може да бъде летален, като симптомите и клиничните находки включват респираторен дистрес, белодробни инфилтрати, треска, обрив, белодробен оток, периферен оток, бързо наддаване на тегло, плеврален излив, перикарден излив, хипотония и бъбречна дисфункция. Синдромът на диференциация може да възникне със или без съпътстваща левкоцитоза. Могат да възникнат също и синдром на повишена капилярна пропускливост и коагулопатия (вж. точка 4.4).

Други специални популации

Старческа възраст

От 80-те пациенти в клинични проучвания, които получават InaQovi, 39% са на възраст под 75 години, а 61% са на възраст 75 години и повече. Не са наблюдавани като цяло разлики по отношение на безопасността и ефикасността при пациентите на възраст 75 години и повече и по-младите пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Предозирането може да причини засилена миелосупресия и свързани с неутропения инфекции като пневмония и сепсис.

Лечение

Няма известен антидот при предозиране на лекарствения продукт. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават отблизо за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, пиримидинови аналози; инхибитори на цитидин деаминаза; АТС код: L01BC58.

Механизъм на действие

Децитабин е нуклеозиден инхибитор, за който се смята, че проявява антинеопластичните си ефекти след фосфорилиране и директно включване в ДНК и инхибиране на ДНК метилтрансферазата, като води до хипометилиране на ДНК и клетъчна диференциация и/или апоптоза. Индуцираното от децитабин хипометилиране в неопластични клетки може да възстанови нормалната функция на гени, които са изключително важни за контрола на клетъчната диференциация и пролиферация. В бързо делящи се клетки цитотоксичността на децитабин може също да се дължи на образуването на ковалентни адукти между ДНК метилтрансферазата и децитабин, включен в ДНК.

Цитидин деаминазата (CDA) е ензим, който е отговорен за разграждането на цитидиновите нуклеозиди, включително цитидиновия аналог децитабин. Високите нива на CDA в стомашно-чревния тракт и черния дроб бързо разграждат тези нуклеозиди и възпрепятстват или ограничават тяхната перорална бионаличност. Цедазуридин инхибира CDA. Пероралното приложение на цедазуридин с децитабин повишава системната експозиция на децитабин чрез инхибиране от CDA на метаболизма при първо преминаване на децитабин през червата и черния дроб.

Клинична ефикасност и безопасност

Inaqovi е оценен в едно отворено, рандомизирано, състоящо се от 2 цикъла, кръстосано проучване с 2 последователности фаза 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264), което включва възрастни пациенти с *de novo* или вторична ОМЛ, както е определена от критериите на Световната здравна организация (СЗО), които не са подходящи кандидати за стандартна индукционна химиотерапия. Общо 89 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Inaqovi (35 mg децитабин и 100 mg цедазуридин) перорално по време на цикъл 1 и децитабин (20 mg/m²) интравенозно по време на цикъл 2 (n = 44) или в обратната последователност (n = 45). Inaqovi и децитабин интравенозно се прилагат веднъж дневно в дните от 1 до 5 на 28-дневния цикъл. Като се започва от цикъл 3, всички пациенти получават Inaqovi перорално веднъж дневно в дните от 1 до 5 на всеки 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването, смърт или неприемлива токсичност. Двама от рандомизираните пациенти не получават никакво лечение по проучването, а петнадесет са лекувани само по време на цикъл 1: 8 с Inaqovi и 7 с интравенозен децитабин.

Медианата на продължителност на лечението е 5 месеца (диапазон от 0 до 18 месеца).

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са показани в Таблица 3.

Таблица 3: Демографски характеристики и характеристики на заболяването на изходно ниво (фаза 3)

Характеристика	Фаза 3 Inaqovi (N = 89)
Възраст (години)	
Медиана (мин., макс.)	78 (61, 92)
Пол (%)	

Характеристика	Фаза 3 InaQovi (N = 89)
Мъже	54 (60,7)
Жени	35 (39,3)
Оценка на представянето по ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Вид заболяване (%)	
<i>de novo</i> ОМЛ	57 (64,0)
Вторична ОМЛ	32 (36,0)
МДС	18 (20,2)
Друго предшестващо хематологично нарушение	7 (7,9)
Свързана с терапия ОМЛ	7 (7,9)
Предходна НМА терапия (%)	
Предходен азацитидин	2 (2,2)
Зависимост от трансфузия^a (%)	
Зависимост от трансфузия на RBC	37 (41,6)
Зависимост от трансфузия на тромбоцити	14 (15,7)

^a Определена като документиране на трансфузия на ≥ 2 единици в рамките на 56 дни след първия ден на лечението по проучването.

ОМЛ=остра миелоидна левкемия; ECOG=Източна кооперативна онкологична група; НМА=хипометилиращо средство; МДС=миелодиспластичен синдром; RBC=червени кръвни клетки.

Измерител на първичния резултат на проучването фаза 3 е 5-дневната кумулативна експозиция (AUC) на децитабин при InaQovi спрямо интравенозен децитабин. InaQovi достига експозиции (AUC_{0-24ч}), еквивалентни на тези при интравенозна инфузия на децитабин 20 mg/m² (вж. точка 5.2).

Вторичните крайни точки за ефикасност включват пълно повлияване (CR) и процент на преминаване от зависимост от трансфузия към независимост от трансфузия. Обобщение на ефикасността е показано в Таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност при пациенти с ОМЛ в проучване ASTX727-02-EU AML (фаза 3)

Крайни точки на ефикасност	InaQovi (N = 89)
Пълно повлияване (%) [95% CI]	21 (13,4, 31,3)
Медиана на продължителност на CR* – месеци [95% CI]	5,8 [3,3, NE]
Медиана на времето до CR – месеци [диапазон]	3,0 [1,8, 7,4]
Общо повлияване [†] (%) [95% CI]	32 [22,0, 42,2]

* От началото на CR до рецидив или смърт

† OR включваше пациенти с най-добро CR, CRi и PR повлияване

CI=доверителен интервал; CR=пълно повлияване; NE=не подлежи на оценка; OR=общо повлияване; PR=частично повлияване.

Даден пациент се счита за независим от трансфузия, ако при него няма трансфузия на RBC и тромбоцити след лечението в продължение на ≥ 56 последователни дни. От 41 пациенти (от 87-те лекувани пациенти), които са били зависими на изходно ниво от трансфузия на RBC и/или тромбоцити, 14 (34%) стават независими от трансфузия на RBC или тромбоцити по време на всеки 56-дневен период след изходно ниво. От 46-те пациенти, които са независими на изходно ниво от

трансфузия на RBC и тромбоцити, 12 (26%) остават независими от трансфузия по време на всеки 56-дневен период след изходно ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Inaqovi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ОМЛ(вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните (ФК) параметри на децитабин и цедазуридин са проучени след приложение на препоръчителната доза Inaqovi при пациенти с миелодиспластичен синдром (МДС), хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ) и ОМЛ.

Експозиции (AUC) на децитабин, еквивалентни на тези, постигнати при интравенозна инфузия на децитабин 20 mg/m², са постигнати с препоръчителната доза Inaqovi в продължение на 5 последователни дни. Средното геометрично съотношение (GMR) на 5-дневната обща AUC_{0-24ч} на децитабин между Inaqovi и интравенозен децитабин е 99% за пациентите с МДС/ХММЛ и 100% за пациентите с ОМЛ (90% доверителен интервал [CI] 93%, съответно 106% и 91%, 109% за МДС/ХММЛ и ОМЛ).

В стационарно състояние (постигнато с втората доза) плазмените концентрации обикновено са съответно 1,8 пъти и 1,1 пъти плазмените концентрации в ден 1 съответно за децитабин и цедазуридин.

В популацията с МДС (най-голям брой налични участници; данните за ОМЛ са сходни) средната (% на коефициент на вариация [CV]) експозиция (AUC_{0-24ч}) на децитабин в стационарно състояние е 189 (55%) ng×ч/ml и C_{max} е съответно 145 (55%) ng/ml. Средната експозиция (AUC_{0-24ч}) на цедазуридин в стационарно състояние (ден 2) е 3 290 (45%) ng×ч/ml и C_{max} е 349 (49%) ng/ml.

Абсорбция

След перорално приложение на Inaqovi медианата на времето до достигане на пикова концентрация (t_{max}) в стационарно състояние е 3 часа (диапазон: от 0,5 до 7,9) за цедазуридин и 1 час (диапазон: от 0,3 до 3) за децитабин. Едновременното приложение с цедазуридин повишава пероралната относителна бионаличност на децитабин до постигане на системните експозиции (AUC), наблюдавани при интравенозен децитабин. Бионаличността на цедазуридин е 20,7% (диапазон: от 12,7% до 25,6%).

В едно кръстосано проучване на ефекта на храна, проведено при 16 пациенти, приложението на лекарствения продукт с богата на мазнини, висококалорична храна намалява общата експозиция на децитабин (AUC) с приблизително 40%, а C_{max} – с 54%. При цедазуридин времето до достигане на пикова концентрация (t_{max}) е леко удължено, но неговата системна експозиция не се повлиява значително от храната.

Разпределение

Децитабин

Децитабин се свързва приблизително 5% с човешките плазмени протеини *in vitro*. Средната геометрична стойност (CV%) на привидния обем на разпределение в стационарно състояние е 417 l (54%).

Цедазуридин

Цедазуридин се свързва приблизително 35% с човешките плазмени протеини *in vitro*. Средната геометрична стойност (CV%) на привидния обем на разпределение за цедазуридин е 296 l (51%).

Биотрансформация

Децитабин

Децитабин се метаболизира главно чрез деаминиране чрез цитидин деаминази и чрез физико-химично разграждане при физиологични условия.

Цедазуридин

Първичният метаболитен път за цедазуридин е преобразуване в неговия епимер чрез физико-химично преобразуване при преабсорбция в стомашно-чревния тракт.

Елиминиране

Децитабин

След единична перорална доза Inaqovi средният (CV%) терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на децитабин е 1,2 (23%) часа. Привидният перорален клирънс (CL/F) е 197 l/час в стационарно състояние. Основният път на елиминиране на децитабин е метаболизъм/разграждане. Метаболитите и разградните продукти се екскретират главно чрез бъбреците.

Цедазуридин

След единична перорална доза Inaqovi средното (CV%) $t_{1/2}$ на цедазуридин е 6,3 (18%) часа. Средният (CV%) привиден перорален клирънс (CL/F) е 25,6 (159%) l/час в стационарно състояние.

Двата основни пътя на елиминиране на цедазуридин са бъбречно елиминиране като основно съединение и преобразуване в неговия епимер (който се екскретира чрез бъбреците). След единична перорална доза на 100 mg изотопно маркиран цедазуридин 46% (17,1% непроменен) от приложената доза се възстановява в урината, а 51% се възстановява във фекалиите.

Линейност/нелинейност

Наблюдава се приблизително дозопропорционално повишаване на пиковите концентрации (C_{max}) и AUC в дозовия интервал за децитабин в дозов диапазон от 20 mg до 40 mg, в комбинация със 100 mg цедазуридин.

Експозицията за цедазуридин в дозовия диапазон, оценен от 40 mg до 100 mg веднъж дневно, е дозопропорционална.

Специални популации

Възрастта, полът, телесното тегло и площта на телесна повърхност не оказват съответен клиничен ефект върху ФК параметри на децитабин или цедазуридин след прилагане на Inaqovi.

Бъбречно увреждане

ФК на децитабин и цедазуридин не е проучена официално при пациенти с увредена бъбречна функция. Пациенти с нормална бъбречна функция (N = 65), както и с лека (N = 129) и умерена (N = 103) степен на бъбречно увреждане, са включени в клиничните проучвания. Бъбречното увреждане повишава експозицията на цедазуридин (тъй като елимирането чрез бъбреците на основното вещество е главният път на елиминиране) и потенциално повишава и експозицията на децитабин (поради инхибиране на метаболизма на децитабин, причинено от повишената експозиция на цедазуридин). Децитабин предимно се метаболизира и не се екскретира чрез бъбреците като непроменено лекарство. Само трима пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са включени в проучванията, но не е включен нито един пациент с краен стадий на бъбречно заболяване. Вижте също точки 4.2 и 4.4.

Чернодробно увреждане

ФК на децитабин и цедазуридин не е проучена официално при пациенти с чернодробно увреждане. Много малко пациенти с увредена чернодробна функция са включени в клиничните проучвания. Не се очакват големи ефекти от чернодробното увреждане върху експозицията на децитабин и цедазуридин, тъй като цедазуридин не се метаболизира в черния дроб, а децитабин се метаболизира чрез цитидин деаминаза, която присъства в редица тъкани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност и нарушаване на фертилитета

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с децитабин, цедазуридин или тяхна комбинация.

Децитабин е мутагенен в *in vitro* и *in vivo* проучвания. Децитабин повишава честотата на мутации в L5178Y миши лимфомни клетки и предизвиква възникване на мутации в *Escherichia coli* lac-I трансген в ДНК на дебелото черво на мишки, третирани с децитабин. Децитабин причинява хромозомни пренареждания в ларви на плодови мушици.

Цедазуридин е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) и е генотоксичен в *in vitro* тест за хромозомни аберации с използване на човешки лимфоцити. Цедазуридин показва отрицателен резултат за генотоксичност в три *in vivo* проучвания, включително микронуклеарен тест при мишки, кометен анализ и анализ Pig-A.

Проучвания за фертилитета и за токсичност при многократно прилагане при животни показват нежелани резултати по отношение на репродуктивната функция и фертилитета.

При мъжки мишки, на които се прилагат интраперитонеални инжекции 0,15, 0,3 или 0,45 mg/m² децитабин (приблизително 0,3% до 1% от препоръчителната клинична доза) 3 пъти седмично в продължение на 7 седмици, се наблюдава намаляване на теглото на тестисите, патологична хистология, а при дози $\geq 0,3$ mg/m² се открива значително намаляване на броя на сперматозоидите. При женски, чифтосани с мъжки, които са получили доза $\geq 0,3$ mg/m² децитабин, честотата на бременност е намалена, а честотата на преимплантационна загуба е значително повишена.

Децитабин е приложен перорално на мъжки плъхове при доза 0,75, 2,5 или 7,5 mg/kg/ден в цикли с 5 дни на приложение/23 дни без приложение в продължение на общо 90 дни. При дози $\geq 0,75$ mg/kg (приблизително ≥ 3 пъти експозицията при пациенти на препоръчителната клинична доза въз основа на AUC) се наблюдава ниско тегло на тестисите и епидидима, патологична хистология и намален брой на сперматозоидите.

Цедазуридин е приложен перорално на мъжки и женски мишки при доза 100, 300 или 1 000 mg/kg/ден в цикли със 7 дни на приложение/21 дни без приложение в продължение на общо 91 дни. При доза 1 000 mg/kg (приблизително 108 пъти експозицията при пациенти на препоръчителната клинична доза) се наблюдаваха нежелани реакции, включително патологична хистология на тестисите, епидидима и яйчниците, както и намален брой на сперматозоидите. Тези находки предоставят доказателства за обратимост след 3 седмици без доза.

Тератогенни ефекти

Данни от литературата сочат, че децитабин има канцерогенен потенциал. Наличните данни от *in vitro* и *in vivo* проучвания предоставят достатъчно доказателства, че децитабин има генотоксичен потенциал. Данни от литературата сочат също, че децитабин оказва нежелани ефекти върху всички аспекти на репродуктивния цикъл, включително фертилитет, ембриофетално развитие и постнатално развитие. Проучвания за токсичност при многократно прилагане в множество цикли при плъхове и зайци сочат, че основната токсичност е миелосупресия, включително ефекти върху костния мозък, които са обратими при прекратяване на лечението. Наблюдава се също и стомашно-чревна токсичност, а при мъжките екземпляри – и атрофия на тестисите, която не е обратима в предвидените периоди за възстановяване.

Приложението на децитабин при новородени/ювенилни плъхове показва сравним профил на обща токсичност с този при възрастни плъхове. Невроповеденческото развитие и репродуктивният капацитет не се засягат, когато новородени/ювенилни плъхове се третират с дози, предизвикващи миелосупресия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий (E466)
Силициев диоксид колоиден, безводен
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 филмирани таблетки в PVC/алуминиеви блистери с ламиниран сушител (3-пластово студено формовано фолио от алуминий-пластмаса).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа с Inaqovi филмирани таблетки

При работа с Inaqovi филмирани таблетки трябва да се спазват указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти според действащите местни препоръки и/или разпоредби.

При условие че външното покритие на таблетката е интактно, няма риск при работа с Inaqovi филмирани таблетки.

Inaqovi филмирани таблетки не трябва да се разтрошават или разделят.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания относно изхвърлянето на цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1756/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ипафови 35 mg/100 mg филмирани таблетки
децитабин/цедазуридин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg децитабин и 100 mg цедазуридин.

3 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
5 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Гълтайте таблетките цели. Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1756/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inaqovi 35 mg/100 mg таблетки
decitabine/cedazuridine

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Iпаqovi 35 mg/100 mg филмирани таблетки децитабин/цедазуридин (decitabine/cedazuridine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Iпаqovi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Iпаqovi
3. Как да приемате Iпаqovi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Iпаqovi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Iпаqovi и за какво се използва

Какво представлява Iпаqovi

Iпаqovi е противораково лекарство. То съдържа активните вещества децитабин и цедазуридин.

За какво се използва Iпаqovi

Iпаqovi се използва самостоятелно за лечение на остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при възрастни, когато химиотерапията не се счита за подходяща. Iпаqovi ще Ви бъде даден, когато за първи път Ви е поставена диагноза ОМЛ.

ОМЛ е вид рак, който засяга белите кръвни клетки, наричани миелоидни клетки. При ОМЛ миелоидните клетки се размножават и растат много бързо в костния мозък и кръвта.

Как действа Iпаqovi

Iпаqovi съдържа две активни вещества, които действат по различен начин. Децитабин действа, като спира растежа на раковите клетки. Той освен това убива раковите клетки. Цедазуридин не засяга директно раковите клетки, но потиска разграждането на децитабин. Това увеличава количеството на децитабин в организма и по този начин увеличава ефектите на децитабин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Inaḡovı

Не приемайте Inaḡovı

- ако сте алергични към децитабин или цедазуридин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите (вижте точка 2 „Кърмене“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Inaḡovı, ако:

- имате белодробни проблеми
- имате чернодробни проблеми
- имате бъбречни проблеми
- имате сърдечни проблеми

Миелосупресия и синдром на диференциация

Inaḡovı може да причини сериозна миелосупресия (състояние, при което костният мозък не може да произвежда достатъчно кръвни клетки) или сериозна имунна реакция, наречена „синдром на диференциация“. И двете може да са с фатален изход.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци и симптоми (за симптомите вж. точка 4).

Сърдечносъдово заболяване

Говорете с Вашия лекар, ако имате анамнеза за сърдечни проблеми, тъй като трябва да бъдете наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност.

Кръвни изследвания

По време на лечението ще Ви се правят кръвни изследвания. Те ще се правят преди да започнете лечение с Inaḡovı, в началото на всеки цикъл на лечение или ако забележите някакви признаци и симптоми на миелосупресия. Тези изследвания се правят, за да се провери:

- дали имате достатъчно количество кръвни клетки и
- дали бъбреците и черният Ви дроб функционират правилно

Вашият лекар може да промени дозата или отложи приема на Inaḡovı. Вашият лекар може също да Ви даде лекарства за предотвратяване на инфекции.

Деца и юноши

Inaḡovı не трябва да се дава на деца и юноши на възраст под 18 години. Това лекарство не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Inaḡovı

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, преди да започнете лечение с Inaḡovı.

Inaḡovı може да повлияе на начина, по който някои лекарства действат, особено ако приемате и някое от следните лекарства за лечение на:

- рак, като цитарабин, гемцитабин или азацитидин

Бременност, контрацепция, кърмене и фертилитет

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да приемате Inaḡovi по време на бременност, тъй като може да увреди нероденото дете. Ако можете да забременявате, препоръчва се да направите тест за бременност, преди да започнете лечение с Inaḡovi.

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция както по време на лечението с Inaḡovi, така и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза Inaḡovi.

Мъжете, чиито партньорки могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция както по време на лечението с Inaḡovi, така и в продължение на 3 месеца след приема на последната доза.

Говорете с Вашия лекар кои са най-ефективните методи на контрацепция.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Inaḡovi. Това се препоръчва, тъй като не е известно дали Inaḡovi преминава в кърмата и дали това може да навреди на детето Ви.

Мъжки и женски фертилитет

Inaḡovi може да засегне фертилитета. Не е известно дали ефектът върху фертилитета е за постоянно. Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство, ако имате някакви притеснения или ако искате да съхраните Ваша сперма или да замразите Ваши яйцеклетки преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Inaḡovi може да повлияе на Вашата способност за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени или замаяни след прием на Inaḡovi, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Inaḡovi съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Inaḡovi

Това лекарство ще Ви бъде предписано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарства. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 1 таблетка веднъж дневно през първите 5 дни от всеки цикъл на лечение. После следват 23 дни без прием на това лекарство. Един цикъл на лечение е от 28 дни.

- Гълтайте таблетките цели, с вода, приблизително по едно и също време всеки ден.
- Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките, за да избегнете контакт с кожата или попадане на частици прах от лекарството във въздуха.
- Тъй като приемът на Inaḡovi с храна може да намали ефективността на лекарството, Inaḡovi трябва да се приема без храна. Приемайте Inaḡovi 2 часа преди или 2 часа след прием на храна.

Обикновено ще приемате Inaqovi в продължение най-малко на 4 цикъла. Вашият лекар ще Ви прави редовни кръвни изследвания, за да провери доколко добре се повлиявате от лечението. Вашият лекар може да отложи приема на дозата и да промени общия брой на циклите в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

Ако повърнете

Ако повърнете след прием на доза, не приемайте допълнителна доза същия ден. Вземете следващата доза в обичайния час на следващия ден.

Вашият лекар може да Ви предпише допълнително лекарство, което да приемате преди всяка доза Inaqovi, за предотвратяване на гадене или повръщане по време на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Inaqovi

Предозирането може да доведе до миелосупресия, сепсис или пневмония (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако сте приели повече от необходимата доза Inaqovi, потърсете незабавно медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Inaqovi

Ако пропуснете доза в рамките на 12 часа след обичайния час на прием, трябва да приемете пропуснатата доза възможно най-скоро и да възобновите обичайната схема на ежедневното прилагане.

Ако пропуснете приема на доза с 12 или повече часа: Не приемайте доза и приемете следващата доза на следващия ден в обичайния час. Удължете периода на прилагане с един ден за всяка пропусната доза. Моля, уверете се, че приемате общо 5 дневни дози за всеки цикъл.

Ако сте спрели приема на Inaqovi

Ако спрете да приемате това лекарство, Вашият рак може да не се контролира и симптомите му да се появят отново. Поради това трябва да спрете приема на това лекарство само ако Вашият лекар Ви каже да направите това. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **треска:** това може да е признак на инфекция, причинена от ниски нива на белите кръвни клетки (**много чести** – може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- **болка в гърдите или задух (със или без треска или кашлица):** това може да са признаци на пневмония (**много чести** – може да засегнат повече от 1 на 10 души) или възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест (с неизвестна честота).
- **кръвоизлив, включително кръв в изпражненията или кръвотечение от носа, или по-лесно образуване на синини:** това може да е признак за ниско ниво на кръвни клетки (тромбоцити и червени кръвни клетки) (**чести** – може да засегнат до 1 на 10 души).
- **затруднение при придвижване, говорене, разбиране или виждане; внезапно тежко главоболие, припадане, скованост или слабост в някоя част на тялото:** това може да са признаци на кръвоизлив в главата (**чести** – може да засегнат до 1 на 10 души).
- **чувство на замаяност или прималяване, обърканост или дезориентация, слабост, задух, намалено уриниране, диария, гадене/повръщане, треска, треперене или усещане за студ,**

лепкава кожа или изпотяване, или кашлица: това може да са признаци и симптоми на инфекция на кръвта (сепсис) (**много чести** – може да засегнат повече от 1 на 10 души).

- **треска, кашлица, затруднено дишане, обрив, намалено количество урина, хипотония (ниско кръвно налягане), подуване на ръцете или краката и бързо наддаване на тегло:** това може да са признаци на сериозна имунна реакция (синдром на диференциация) (с неизвестна честота).

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища
- инфекция, причинена от бактерии, вируси или гъбички
- високи нива на глюкоза в кръвта
- рани в устата или на езика поради болезнено възпаление на устната лигавица
- диария
- гадене и повръщане
- променени резултати от изследвания на чернодробната функция (повишени нива на ALT, AST, алкална фосфатаза, билирубин)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на синусите
- главоболие
- възпаление на червата (неутропеничен колит)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- спадане на броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите
- внезапна треска с многобройни червени или синкаво-червени надигнати болезнени петна по кожата, обикновено по ръцете, краката, торса, лицето или врата. (остра фебрилна неутрофилна дерматоза или синдром на Суит)
- заболяване на сърдечния мускул

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Inaovi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Inaqovi

– Активни вещества: децитабин и цедазуридин. Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg децитабин и 100 mg цедазуридин.

- Други съставки:

Inaqovi съдържа лактоза и натрий, вижте точка 2.

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), кроскармелоза натрий (E466), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E572).

Филмово покритие

поливинилолов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), полиетиленгликол (E1521), талк (E553b), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Inaqovi и какво съдържа опаковката

Inaqovi са червени овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 14 mm, гладки от едната страна и с вдлъбнато релефно означение „H35“ от другата страна.

Предлагат се в опаковки с блистери от фолио, съдържащи 5 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Нидерландия

Производител

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Via Appia Km. 65,561

04013 Latina Scalo (LT)

Италия

R-PHARM Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

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.

тел: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.