

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Inaqovi 35 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 306 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Rød, oval, bikonveks tablet, 14 mm i diameter, glat på den ene side og præget med "H35" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Inaqovi er indikeret som monoterapi til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), der ikke er egnede til standard-induktionskemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i brug af kræftlægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis af Inaqovi er 1 tablet én gang dagligt på dag 1-5 i hver 28-dages serie.

Serierne skal gentages hver 28. dag. Behandlingen skal fortsættes i mindst 4 serier, indtil der ses sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Komplet eller delvist respons kan tage længere tid end 4 serier.

- Erstatning med et intravenøst decitabin-produkt inden for en serie anbefales ikke.
- Præmedicinering med antiemetisk standardbehandling inden hver dosis bør overvejes for at minimere kvalme og opkastning (se pkt. 4.4).
- Udskydelse eller reduktion af dosis pr. serie bør overvejes hos patienter, der oplever hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter (se "Dosisjusteringer").

Glemte eller opkastet dosis

- Hvis en patient har glemt en dosis, og der er gået mindre end 12 timer, siden dosen skulle have været taget, skal patienten tage den manglende dosis så hurtigt som muligt og fortsætte med den daglige doseringsplan.
- Hvis en patient har glemt en dosis, og der er gået 12 timer eller mere, skal patienten vente og tage den manglende dosis næste dag på det sædvanlige tidspunkt og så forlænge doseringsperioden med én dag for hver glemt dosis for at nå op på 5 daglige doser i hver serie.
- Hvis en patient kaster op efter at have taget sin dosis, må patienten ikke tage en ekstra dosis den dag. Patienten skal tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt og fortsætte med den daglige doseringsplan uden at forlænge doseringsperioden.

Dosisjusteringer

Hæmatologiske bivirkninger

Den næste serie skal udskydes, hvis det absolutte neutrofilantal (Absolute Neutrophil Count, ANC) er under $1,0 \times 10^9/l$, og trombocytallet er under $50 \times 10^9/l$ ved fravær af aktiv sygdom. Komplet blodtal (Complete Blood Count, CBC) skal overvåges, indtil ANC er $1,0 \times 10^9/l$ eller derover, og blodplader er $50 \times 10^9/l$ eller derover.

Ved fravær af aktiv sygdom:

- Hvis der ses hæmatologisk remission (ANC på mindst $1,0 \times 10^9/l$ og trombocytaltal på mindst $50 \times 10^9/l$) inden for 2 uger efter sidste behandlingsserie, fortsættes behandlingen i samme dosis.
- Hvis der ikke ses hæmatologisk remission (ANC på mindst $1,0 \times 10^9/l$ og trombocytaltal på mindst $50 \times 10^9/l$) inden for 2 uger efter sidste behandlingsserie:
 - Behandlingen skal udskydes i op til 2 yderligere uger, OG
 - Patienten skal genoptage behandlingen i nedsat dosis dag 1-4. Yderligere dosisreduktioner skal overvejes i henhold til rækkefølgen i tabel 1, hvis der fortsat ses myelosuppression efter en dosisreduktion.
 - Dosen skal opretholdes eller øges i de efterfølgende serier, alt efter hvad der er klinisk indiceret.

Patienterne skal behandles med mindst 4 behandlingsserier ved aktiv sygdom.

Tabel 1: Anbefalede dosisreduktioner ved myelosuppression

Dosisreduktion	Dosis
Første	1 tablet én gang dagligt på dag 1-4
Anden	1 tablet én gang dagligt på dag 1-3
Tredje	1 tablet én gang dagligt på dag 1, 3 og 5

Vedholdende svær neutropeni og febril neutropeni skal håndteres med understøttende behandling (se pkt. 4.4).

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Efterfølgende behandlingsserier skal udskydes ved følgende ikke-hæmatologiske bivirkninger og genoptages i samme eller reduceret dosis, når bivirkningerne har fortaget sig:

- Serumkreatinin 2 mg/dl eller derover

- Serumbilirubin 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) eller derover
- Alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) 2 gange ULN eller derover
- Aktiv eller ikkekontrolleret infektion

Dosisjusteringer for alle andre bivirkninger af grad 3 eller derover bør følge hospitalets retningslinjer.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier af patienter med nedsat leverfunktion. Behovet for dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke evalueret. I tilfælde af en forværring af leverfunktionen bør patienterne overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Justering af startdosis anbefales ikke hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m²). På grund af potentialet for øgede bivirkninger skal patienter med nedsat nyrefunktion (CrCl 30-59 ml/min/1,73 m²) overvåges. Inaqovi er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min/1,73 m²) eller terminal nyresygdom (CrCl < 15 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved Inaqovi hos den pædiatriske population (under 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Inaqovi er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med vand på ca. samme tidspunkt hver dag. Mad må ikke indtages fra 2 timer før til 2 timer efter indtagelse af lægemidlet for at undgå en risiko for manglende effekt (se pkt. 4.5).

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles for at undgå hudkontakt og frigivelse af aktivt stof til luften.

Inaqovi er et cytotoxisk lægemiddel. Der er yderligere oplysninger om korrekte procedurer til håndtering og bortskaffelse i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Fatal og alvorlig myelosuppression kan forekomme ved behandling (se pkt. 4.8).

Der skal foretages komplet blodtælling før igangsættelse af behandling, inden hver serie og som klinisk indiceret for at overvåge respons og toksicitet. Vækstfaktorer og antiinfektive lægemidler skal om nødvendigt indgives med henblik på behandling eller profylakse. Den næste serie skal udskydes og

genoptages i samme eller reduceret dosis i henhold til anbefalingerne (se pkt. 4.2 og 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infektion og behandles med det samme.

Neutropeni

Understøttende behandling omfatter administration af profylaktiske antibiotika og/eller vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) ved neutropeni i henhold til hospitalets retningslinjer. Der er yderligere oplysninger om situationer, hvor administration skal udskydes, i pkt. 4.2.

Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom (herunder lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uden tegn på infektiøs ætiologi hos patienter i behandling med intravenøst decitabin. Patienter med akut udvikling eller uventet forværring af pulmonale symptomer skal undersøges omhyggeligt for at udelukke interstitiel lungesygdom. Hvis interstitiel lungesygdom bekræftes, skal passende behandling iværksættes (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet til patienter med nedsat leverfunktion og patienter, som udvikler tegn eller symptomer på nedsat leverfunktion. Der skal udføres leverfunktionstest før igangsættelse af behandling, inden hver behandlingsserie og som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Der skal udføres nyrefunktionstest før igangsættelse af behandling, inden hver behandlingsserie og som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjertesygdom

Patienter med svært kongestivt hjertesvigt eller klinisk ustabil hjertesygdom i anamnesen blev ekskluderet fra kliniske studier, og lægemidlets sikkerhed og virkning hos disse patienter er derfor ikke klarlagt. Efter markedsføring er der ved behandling med intravenøst decitabin rapporteret om kardiomyopati med hjertedekompensation, som i nogle tilfælde var reversibel efter seponering af behandlingen, reduktion af dosis eller korrigerende behandling (se pkt. 4.8). Patienterne, navnlig dem med hjertesygdom i anamnesen, skal overvåges for tegn og symptomer på hjertesvigt.

Differentieringssyndrom

Efter markedsføring er der ved behandling med intravenøst decitabin rapporteret om tilfælde af differentieringssyndrom (også kaldet retinoinsyresyndrom) (se pkt. 4.8). Differentieringssyndrom kan have dødelig udgang (se pkt. 4.8). Behandling med høje doser af intravenøse kortikosteroider og hæmodynamisk overvågning skal overvejes ved første forekomst af symptomer eller tegn, der tyder på differentieringssyndrom. Behandlingen seponeres midlertidigt, indtil symptomerne fortager sig, og hvis behandlingen genoptages, skal der udvises forsigtighed.

Administration af antiemetika

Kvalme og opkastning kan forekomme under behandlingen. Administration af standard-antiemetika inden hver dosis bør overvejes for at minimere kvalme og opkastning.

Hjælpestoffer

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på Inaqovi

Decitabin og cedazuridin er ikke substrater for eller hæmmere af cytokrom P450 (CYP450), og derfor forventes der ingen interaktioner med CYP-hæmmere eller -inducere.

Cytidineaminase-hæmmere

Da decitabin er et substrat for cytidindeaminase (CDA)-enzymet, der metaboliserer decitabin til en inaktiv deamineret form, bør andre CDA-hæmmende lægemidler undgås, da samtidig administration kan medføre øget eksponering for decitabin.

Inaqovis indvirkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres af cytidindeaminase

Cedazuridin er en CDA-hæmmer og øger derfor eksponeringen for decitabin efter oral administration. Samtidig administration af Inaqovi og lægemidler, der metaboliseres af CDA (dvs. cytarabin, gemcitabin, azacitidin), kan medføre øget systemisk eksponering for disse lægemidler med potentiale for øget toksicitet. Samtidig administration af Inaqovi og lægemidler, der hovedsagelig metaboliseres af CDA, bør undgås.

Mad

Det er påvist, at den samlede eksponering for decitabin reduceres, når decitabin administreres sammen med et fedt- og kalorierigt måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der kan få børn/prævention hos mænd og kvinder

På grund af decitabins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder, der kan få børn, anvende sikker prævention og undgå at blive gravide under behandlingen med Inaqovi og i 6 måneder efter endt behandling. Mænd skal anvende sikker prævention og have at vide, at de ikke må gøre en kvinde gravid, mens de er i behandling med Inaqovi, og i op til 3 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

Anvendelse af decitabin og cedazuridin sammen med hormonel prævention er ikke undersøgt.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige humane data fra anvendelse af decitabin og cedazuridin til gravide kvinder.

Baseret på resultaterne fra embryoføtale toksicitetsstudier hos dyr (se pkt. 5.3) kan Inaqovi skade fosteret, hvis det gives til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Inaqovi bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraktion. Der bør udføres graviditetstest hos alle kvinder, der kan få børn, inden behandling iværksættes. Hvis Inaqovi anvendes under graviditet, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med dette lægemiddel, skal patienten oplyses om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om decitabin, cedazuridin eller deres metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Inaqovi er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om decitabin og/eller cedazuridins indvirkning på fertiliteten. Der er i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos mus observeret toksicitet i æggestokke og testikler, herunder mutagenicitet. På grund af potentiel infertilitet som følge af behandling bør mænd søge rådgivning om nedfrysning af sæd, og fertile kvinder bør søge rådgivning om kryopræservasjon af oocytter før igangsættelse af behandling. Inden påbegyndelse af behandling eller planlægning af graviditet bør ovenstående råd overvejes (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Inaqovi påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør oplyses om, at de kan få bivirkninger som f.eks. anæmi under behandlingen. De bør derfor udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved Inaqovi er undersøgt i et fase 3-studie (ASTX727-02-EU), hvor 80 AML-patienter fik lægemidlet. Den overordnede sikkerhedsprofil for Inaqovi er beskrevet nedenfor og afspejler også den kendte sikkerhedsprofil ved intravenøst decitabin.

Blandt de 80 patienter, der fik lægemidlet, var den hyppigste bivirkning ($\geq 20\%$) trombocytopeni, herunder af grad ≥ 3 .

De hyppigste alvorlige bivirkninger ($\geq 20\%$) var febril neutropeni og lungebetændelse.

Dødsfald under behandling sås hos 24 % af patienterne. De hyppigste bivirkninger, der medførte dødsfald, omfattede lungebetændelse (8 %), sepsis (3 %) og blødning i centralnervesystemet i forbindelse med trombocytopeni (3 %).

Permanent seponering sås hos 14 % af patienterne, mens de var under behandling. Den hyppigste bivirkning, der medførte permanent seponering, var lungebetændelse (5 %).

Afbrydelse af behandlingen og dosisreduktioner sås hos 48 % af patienterne. Den hyppigste bivirkning, der medførte afbrydelse af behandlingen og dosisreduktion, var myelosuppression, som sås hos 19 % af patienterne ((n = 15) (neutropeni [13 %, n = 10], febril neutropeni [5 %, n = 4] og trombocytopeni [3 %, n = 2])). Bivirkningen lungebetændelse medførte afbrydelse af behandlingen og dosisreduktion hos 5 % af patienterne.

Oversigt over bivirkninger

Sikkerhedsevalueringen af bivirkninger er i vid udstrækning baseret på erfaringerne med Dacogen hos patienter med AML. Sikkerheden ved Inaqovi hos voksne patienter blev vurderet i en sikkerhedspopulation, der omfattede AML-patienter fra et fase 3-studie (ASTX727-02-EU, N = 80).

Blandt de 80 patienter, der fik Inaqovi, blev 38 % eksponeret i 6 måneder eller mere, og 6 % blev eksponeret i mere end 1 år.

Tabel 2 viser bivirkninger ved Inaqovi (N = 80) eller bivirkninger, der har været forbundet med intravenøst decitabin, i henhold til MedDRAs systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne angivet efter hyppighed og opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkningernes hyppighed defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger, der er set ved Inaqovi eller ved behandling med intravenøst decitabin hos AML-patienter

Systemorganklasse iht. MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle CTCAE-grader		CTCAE-grad 3-4	
		%	Hyppighed	%	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Alle andre infektioner (virus-, bakterie- og svampeinfektioner) ^b	50,0	Meget almindelig	25,0	Meget almindelig
	Lungebetændelse ^c	23,8	Meget almindelig	18,8	Meget almindelig
	Sepsis ^d	10,0	Meget almindelig	6,3	Almindelig
	Urinvejsinfektion ^e	17,5	Meget almindelig	2,5	Almindelig
	Bihulebetændelse (herunder mykotisk ^f og bakteriel ^g)	2,5	Almindelig	2,5	Almindelig
Blod og lymfesystem	Leukopeni ^h	81,3	Meget almindelig	67,5	Meget almindelig
	Trombocytopeni ^{h,i}	73,8	Meget almindelig	67,5	Meget almindelig
	Anæmi ^h	67,5	Meget almindelig	60,0	Meget almindelig
	Neutropeni ^{h,j}	41,8	Meget almindelig	41,8	Meget almindelig
	Febril neutropeni	28,8	Meget almindelig	26,3	Meget almindelig
	Pancytopeni ^k	Ikke kendt	Ikke almindelig ^k	Ikke kendt	Ikke almindelig ^k

Systemorganklasse iht. MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Alle CTCAE-grader		CTCAE-grad 3-4	
		%	Hyppighed	%	Hyppighed
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Differentieringssyndrom ^l	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi ^{h,m}	61,1	Meget almindelig	4,2	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine ⁿ	2,5	Almindelig	Ikke kendt	Almindelig ⁿ
Hjerte	Kardiomyopati ^o	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke kendt	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod ⁿ	6,3	Almindelig	Ikke kendt	Almindelig ⁿ
	Interstitiel lungesygdom ^l	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis ^p	10,0	Meget almindelig	1,3	Almindelig
	Kvalme ^q	21,3	Meget almindelig	Ikke kendt	Ikke almindelig ^q
	Diarré ^r	13,8	Meget almindelig	Ikke kendt	Almindelig ^r
	Opkastning ^r	12,5	Meget almindelig	Ikke kendt	Almindelig ^r
	Neutropenisk colitis ^s	1,3	Almindelig	1,3	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase ^{h,t}	30,6	Meget almindelig	2,8	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase ^{h,u}	28,8	Meget almindelig	2,7	Almindelig
	Forhøjet basisk fosfatase ^{h,v}	43,7	Meget almindelig	0	Ikke relevant
	Forhøjet bilirubin ^{h,w,q}	23,3	Meget almindelig	Ikke kendt	Ikke almindelig ^f
Hud og subkutane væv	Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom) ^x	Ikke kendt	Ikke almindelig ^x	Ikke relevant ^y	Ikke relevant ^y
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber ^z	23,8	Meget almindelig	1,3	Almindelig

^a Bivirkningernes hyppighed er baseret på CIOMS III-konventionen

^b Samlebetegnelserne omfatter anal absces, anorektal infektion, bakteriæmi, cellulitis, stafylokok-cellulitis, coronavirusinfektion, positiv coronavirustest, enterokok-bakteriæmi, viral enterocolitis, erytem, escherichia-bakteriæmi, follikulitis, furunkel, hævet tandkød, herpesvirusinfektion, infektion, klebsiella-bakteriæmi, tilstoppet næse, nasofaryngitis, oral candidiasis, oral herpes, candidiasis i svælget, otitis externa, periodontitis, pharyngitis, polyserositis, pseudomonas-bakteriæmi, stafylokok-bakteriæmi, stafylokok-infektion, streptokok-bakteriæmi, luftvejsinfektion, hudinfektion, tandbyld, tandinfektion, infektion i de øvre luftveje, varicella zoster-virusinfektion

^c Samlebetegnelserne omfatter bronkitis, lungebetændelse

^d Samlebetegnelserne omfatter sepsis, septisk chok, systemisk candidiasis, urosepsis

- e Samlebetegnelserne omfatter bakteriuri, cystitis, dysuri, escherichia-urinvejsinfektion, urinvejsinfektion, enterokok-urinvejsinfektion
- f Samlebetegnelserne omfatter Aspergillus-bihulebetændelse, mykotisk bihulebetændelse
- g Bakteriel bihulebetændelse sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men bihulebetændelse (organisme ikke specificeret) blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden almindelig (3 %, 1 %)
- h Baseret på laboratorieværdier
- i Trombocytopeni kan medføre blødning og hæmorrhagiske reaktioner, der kan have dødelig udgang
- j Nedsat neutrofil (n = 79)
- k Pancytopeni, herunder med dødelig udgang, sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden ikke almindelig (< 1 %)
- l Differentieringssyndrom og interstitiel lungesygdom sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret efter markedsføring ved brug af intravenøst decitabin
- m Hyperglykæmi (n = 72)
- n Hovedpine og næseblod af grad 3-4 sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden almindelig (1 % og 2 %)
- o Kardiomyopati sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden ikke almindelig (1 %)
- p Samlebetegnelserne omfatter aftøse ulcera, glossitis, ubehag i munden, ubehag i svælget, smerter i svælget, stomatitis, ulceration på tungen, tandpine
- q Kvalme og forhøjet bilirubin (grad 3-4) sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden ikke almindelig (< 1 %)
- r Diarré og opkastning (grad 3-4) sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin med hyppigheden almindelig (2 % og 1 %)
- s Caecitis (herunder med dødelig udgang) sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret efter markedsføring ved brug af intravenøst decitabin
- t Forhøjet aspartataminotransferase (n = 72)
- u Forhøjet alaninaminotransferase (n = 73)
- v Forhøjet basisk fosfatase (n = 71)
- w Forhøjet bilirubin (n = 73)
- x Akut febril neutrofil dermatose sås ikke i det kliniske studie af Inaqovi, men blev observeret i kliniske studier med intravenøst decitabin (alle grader) med hyppigheden ikke almindelig (< 1 %)
- y Ikke relevant (grad 3-4): Bivirkningen er hverken observeret ved Inaqovi eller intravenøst decitabin; dette gælder både kliniske studier og efter markedsføring
- z Samlebetegnelserne omfatter kulderystelser og feber

CTCAE = Den generelle terminologi vedrørende uønskede hændelser (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger

De hyppigst indberettede hæmatologiske bivirkninger forbundet med behandling omfattede leukopeni, trombocytopeni, anæmi, neutropeni og febril neutropeni. Disse bivirkninger er manifestationer af myelosuppression og kan optræde som pancytopeni.

Hos patienter i behandling er der rapporteret om alvorlige blødningsrelaterede bivirkninger som f.eks. gastrointestinal blødning og hjerneblødning i forbindelse med svær trombocytopeni. Der kan også forekomme blødning i øjne, hud og slimhinder (mund og endetarmsåbning).

Hæmatologiske bivirkninger skal håndteres ved rutinemæssig overvågning af komplet blodtal og tidlig administration af understøttende behandling efter behov. Understøttende behandling omfatter administration af profylaktiske antibiotika og/eller vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) ved neutropeni og transfusioner ved anæmi eller trombocytopeni i henhold til hospitalets retningslinjer. Vedrørende situationer, hvor behandling skal udskydes, se pkt. 4.2.

Bivirkninger i form af infektioner og parasitære sygdomme

Hos patienter i behandling er der rapporteret om alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger med potentiel dødelig udgang, f.eks. septisk shock, sepsis, lungebetændelse og andre infektioner (virus-, bakterie- og svampeinfektioner).

Mave-tarm-kanalen

Under behandling er der rapporteret om forekomst af enterocolitis, herunder neutropenisk colitis. Enterocolitis kan medføre septiske komplikationer og kan have dødelig udgang.

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom (herunder lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uden tegn på infektiøs ætiologi hos patienter i behandling med intravenøst decitabin.

Differentieringssyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af differentieringssyndrom (også kaldet retinoinisyresyndrom) hos patienter i behandling med intravenøst decitabin. Differentieringssyndrom kan have dødelig udgang, og symptomer og kliniske fund omfatter respiratorisk distress, lungeinfiltrater, feber, udslæt, lungeødem, perifert ødem, hurtig vægtøgning, pleuraeffusion, perikardieffusion, hypotension og nedsat nyrefunktion. Differentieringssyndrom kan forekomme med eller uden samtidig leukocytose. Kapillærlækagesyndrom og koagulopati kan også forekomme (se pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Ældre

Blandt de 80 patienter i kliniske studier, der fik Inaqovi, var 39 % under 75 år, og 61 % var 75 år eller derover. Der sås ingen generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem patienter på 75 år eller derover og yngre patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering kan forårsage øget myelosuppression og neutropeni-relaterede infektioner som f.eks. lungebetændelse og sepsis.

Behandling

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af lægemidlet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, antimetabolitter, pyrimidin-analoger; cytidindeaminase-hæmmer; ATC-kode: L01BC58.

Virkningsmekanisme

Decitabin er en nukleosid-metabolismehæmmer, der menes at udøve sin antineoplastiske effekt efter fosforylering og direkte inkorporering i dna og hæmning af dna-metyltransferase, hvilket forårsager hypometylering af dna og celledifferentiering og/eller -apoptose. Decitabin-induceret hypometylering i neoplastiske celler kan muligvis genoprette den normale funktion i gener, der er afgørende for kontrollen af celledifferentiering og -proliferation. I celler, der deler sig hurtigt, kan decitabins cytotoxicitet måske også tilskrives dannelsen af kovalente addukter mellem dna-metyltransferase og decitabin inkorporeret i dna.

Cytidindeaminase (CDA) er et enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af cytidinnukleosider, herunder cytidinanalogen decitabin. Høje niveauer af CDA i mave-tarm-kanalen og leveren nedbryder hurtigt disse nukleosider og forhindrer eller begrænser deres orale biotilgængelighed. Cedazuridin hæmmer CDA. Oral administration af cedazuridin samtidig med decitabin øger den systemiske eksponering for decitabin ved hæmning af CDA's førstestepassage-metabolisering af decitabin i tarmen og leveren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Inaqovi er undersøgt i et åbent, randomiseret fase 3-overkrydsningsstudie (ASTX727-02-EU, NCT03306264) med 2 serier og 2 sekvenser, der omfattede voksne patienter med *de novo*-AML eller sekundær AML som defineret iht. Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) kriterier, der ikke var kandidater til standard-induktionskemoterapi. I alt 89 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Inaqovi (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) oralt i serie 1 og decitabin (20 mg/m²) intravenøst i serie 2 (n = 44) eller i omvendt rækkefølge (n = 45). Både Inaqovi og intravenøst decitabin blev administreret én gang dagligt på dag 1-5 i serien på 28 dage. Med start i serie 3 fik alle patienter Inaqovi oralt én gang dagligt på dag 1-5 i hver 28-dages serie, indtil der sås sygdomsprogression, dødsfald eller uacceptabel toksicitet. To af de randomiserede patienter fik ikke nogen forsøgsbehandling, og femten blev kun behandlet i serie 1: 8 med Inaqovi og 7 med intravenøst decitabin.

Den mediane behandlingsvarighed var 5 måneder (interval 0-18 måneder).

Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* er vist i tabel 3.

Tabel 3: Demografi og sygdomskaraktetika ved baseline (fase 3)

Karakteristika	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Alder (år)	
Median (min., maks.)	78 (61; 92)
Køn (%)	
Mænd	54 (60,7)
Kvinder	35 (39,3)
ECOG-performancestatus (%)	
0	36 (40,4)

Karakteristika	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
1	53 (59,6)
Sygdomskategori (%)	
<i>De novo</i> -AML	57 (64,0)
Sekundær AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Andre tidligere hæmatologiske lidelser	7 (7,9)
Behandlingsrelateret AML	7 (7,9)
Tidligere behandling med hypometylerende stoffer (%)	
Tidligere azacitidin	2 (2,2)
Transfusionsafhængighed^a (%)	
Afhængighed af transfusion med røde blodlegemer	37 (41,6)
Afhængighed af transfusion med blodplader	14 (15,7)

^a Defineret som dokumentation for ≥ 2 transfusionsenheder inden for 56 dage efter den første dag med forsøgsbehandling.

AML = akut myeloid leukæmi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, MDS = myelodysplastisk syndrom.

Det primære mål for virkning i fase 3-studiet var AUC for kumulativt decitabin efter 5 dage for Inaqovi sammenholdt med intravenøst decitabin. For Inaqovi blev der opnået AUC_{0-24 t}-eksponeringer svarende til intravenøs infusion af decitabin i en dosis på 20 mg/m² (se pkt. 5.2).

Sekundære effektmål omfattede komplet respons (CR) og raten for konvertering fra transfusionsafhængighed til transfusionsuafhængighed. En deskriptiv opsummering af effekt er vist i tabel 4.

Tabel 4: Effektræsultater hos patienter med AML i studie ASTX727-02-EU AML (fase 3)

Effektmål	Inaqovi (N = 89)
Komplet respons (%) [95 % KI]	21 [13,4; 31,3]
Median varighed af CR* – måneder [95 % KI]	5,8 [3,3; IE]
Median tid til CR – måneder [interval]	3,0 [1,8; 7,4]
Samlet respons [†] (%) [95 % KI]	32 [22,0; 42,2]

* Fra CR-start og frem til recidiv eller død

[†] "Samlet respons" omfattede patienter med et bedste respons på CR, CRi og PR

KI = konfidensinterval; CR = komplet respons; IE = ikke evaluerbart; CRi = komplet respons med ufuldstændig gendannelse; PR = delvist respons.

En patient blev vurderet transfusionsuafhængig, hvis patienten var fri for både transfusion med røde blodlegemer og transfusion med blodplader efter behandlingen i ≥ 56 dage i træk. Blandt i alt 41 patienter (ud af 87 behandlede patienter), der var afhængige af enten transfusion med røde blodlegemer og/eller transfusion med blodplader ved *baseline*, blev 14 (34 %) uafhængige af transfusion med røde blodlegemer eller transfusion med blodplader i alle 56-dages perioder efter *baseline*. Ud af de 46 patienter, der var uafhængige af både transfusion med røde blodlegemer og transfusion med blodplader ved *baseline*, forblev 12 (26 %) transfusionsuafhængige i alle 56-dages perioder efter *baseline*.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Inaqovi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med AML. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske (PK) parametre for decitabin og cedazuridin blev undersøgt efter administration af Inaqovi i den anbefalede dosis hos patienter med myelodysplastisk syndrom (MDS), kronisk myelomonocytisk leukæmi (CMML) og AML.

Ved den anbefalede dosis af Inaqovi i 5 dage i træk blev der opnået en AUC-eksponering for decitabin svarende til eksponeringen ved intravenøs infusion af decitabin i en dosis på 20 mg/m². Den geometriske middelværdi (GMR) for decitabins samlede AUC_{0-24 t} efter 5 dage for Inaqovi sammenholdt med intravenøst decitabin var 99 % for patienter med MDS/CMML og 100 % for patienter med AML (90 %-konfidensinterval [KI] 93-106 % og 91-109 % for hhv. MDS/CMML og AML).

Ved *steady state* (der blev opnået ved anden dosis) var den cirkulerende plasmakoncentration typisk 1,8 gange og 1,1 gange plasmakoncentrationen på dag 1 for hhv. decitabin og cedazuridin.

I MDS-populationen (højeste antal tilgængelige patienter; dataene fra AML var de samme) var den gennemsnitlige (% variationskoefficient [CV]) AUC_{0-24 t}-eksponering for decitabin ved *steady state* 189 (55 %) ng×t/ml, og C_{max} var 145 (55 %) ng/ml. Den gennemsnitlige AUC_{0-24 t}-eksponering for cedazuridin ved *steady state* (dag 2) var 3.290 (45 %) ng×t/ml, og C_{max} var 349 (49 %) ng/ml.

Absorption

Efter oral administration af Inaqovi var den mediane tid til maksimal koncentration (t_{max}) ved *steady state* 3 timer (interval: 0,5-7,9) for cedazuridin og 1 time (interval: 0,3-3,0) for decitabin. Ved samtidig administration af cedazuridin øgedes den relative biotilgængelighed for oralt decitabin, så der blev opnået samme systemiske AUC-eksponering som ved intravenøst decitabin. Biotilgængeligheden for cedazuridin var 20,7 % (interval: 12,7-25,6 %).

I et overkrydsningsstudie med 16 patienter til undersøgelse af indvirkningen af mad reducerede administration af lægemidlet sammen med et fedt- og kalorierigt måltid den samlede decitabin-eksponering (AUC) med ca. 40 % og C_{max} med 54 %. Tiden til maksimal koncentration (t_{max}) for cedazuridin blev en smule forsinket, men den systemiske eksponering blev ikke væsentligt påvirket af måltidet.

Fordeling

Decitabin

Decitabin er ca. 5 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*. Det geometriske gennemsnitlige (CV-%) tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* er 417 l (54 %).

Cedazuridin

Cedazuridin er ca. 35 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*. Det geometriske gennemsnitlige (CV-%) tilsyneladende fordelingsvolumen for cedazuridin er 296 l (51 %).

Biotransformation

Decitabin

Decitabin metaboliseres hovedsagelig via deaminering af cytidindeaminaser og tillige fysisk-kemisk nedbrydning under fysiologiske betingelser.

Cedazuridin

Den primære metaboliseringsvej for cedazuridin er konvertering til stoffets epimer ved fysisk-kemisk konvertering under præabsorption i mave-tarm-kanalen.

Elimination

Decitabin

Efter en enkelt oral dosis af Inaqovi var den gennemsnitlige (CV-%) terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) for decitabin 1,2 (23 %) timer. Den tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 197 l/t ved *steady state*. Den primære eliminationsvej for decitabin er metabolisk/nedbrydning. Metabolitter og nedbrydningsprodukter udskilles hovedsagelig via nyrene.

Cedazuridin

Efter en enkelt oral dosis af Inaqovi var den gennemsnitlige (CV-%) $t_{1/2}$ for cedazuridin 6,3 (18 %) timer. Den gennemsnitlige (CV-%) tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 25,6 (159 %) l/t ved *steady state*.

De to væsentligste eliminationsveje for cedazuridin er renal elimination af moderstoffet og konvertering af dets epimer (som derefter udskilles via nyrene). Efter en enkelt oral dosis på 100 mg radioaktivt mærket cedazuridin blev 46 % (17,1 % uomdannet) af den administrerede dosis udskilt i urinen, og 51 % blev udskilt i fæces.

Linearitet/non-linearitet

En omtrent dosisproportional stigning i maksimal koncentration (C_{max}) og AUC over doseringsintervallet blev observeret for decitabin i et dosisinterval fra 20-40 mg i kombination med 100 mg cedazuridin.

Eksponeringen for cedazuridin i det evaluerede dosisinterval fra 40-100 mg én gang dagligt var dosisproportional.

Særlige populationer

Alder, køn, legemsvægt og legemsoverflade havde ingen klinisk relevant indvirkning på PK-parametrene for decitabin eller cedazuridin efter dosering af Inaqovi.

Nedsat nyrefunktion

PK for decitabin og cedazuridin er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med normal nyrefunktion (N = 65) og let (N = 129) og moderat (N = 103) nedsat nyrefunktion var inkluderet i de kliniske studier. Nedsat nyrefunktion øger eksponeringen for cedazuridin (da renal elimination af moderstoffet er en væsentlig eliminationsvej) og øger potentielt eksponeringen for decitabin (på grund af hæmning af decitabin-metaboliseringen forårsaget af øget cedazuridin-eksponering). Decitabin bliver overvejende metaboliseret og udskilles ikke renalt som uomdannet stof. Kun tre patienter

med svært nedsat nyrefunktion og ingen patienter med terminal nyresygdom var inkluderet i studierne. Se også pkt. 4.2 og 4.4.

Nedsat leverfunktion

PK for decitabin og cedazuridin er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Meget få patienter med nedsat leverfunktion var inkluderet i de kliniske studier. Der forventes ikke stor indvirkning af nedsat leverfunktion på decitabin- eller cedazuridin-eksponeringen, da cedazuridin ikke metaboliseres hepatisk, og decitabin metaboliseres af cytidindeaminase, der er til stede i flere væv.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet, mutagenicitet og nedsat fertilitet

Der er ikke gennemført karcinogenicitetsstudier med decitabin, cedazuridin eller kombinationen heraf.

Decitabin var mutagent i *in vitro*- og *in vivo*-studier. Decitabin øgede mutationshyppigheden i L5178Y-muselymfomceller, og der opstod mutationer i et *Escherichia coli* lac-I-transgen i tyktarms-dna hos mus behandlet med decitabin. Decitabin forårsagede kromosomal omarrangering hos bananfluelarver.

Cedazuridin var mutagent i den bakterielle revers-mutationsanalyse (Ames-analyse) og var genotoksisk i *in vitro*-kromosomafvigelsesstudiet, hvor der blev anvendt humane lymfocytter. Cedazuridin var negativt ved genotoksicitetsvurderingen i tre *in vivo*-studier, der omfattede mikronukleus hos mus, Comet-analyse og Pig-A-analyse.

Studier vedrørende fertilitet og toksicitet efter gentagne doser hos dyr viste uønsket indvirkning på forplantningsevne og fertilitet.

Hos hanmus, der fik intraperitoneale injektioner på 0,15, 0,3 eller 0,45 mg/m² decitabin (ca. 0,3-1,0 % af den anbefalede kliniske dosis) 3 gange om ugen i 7 uger, var testikelvægten reduceret, og der sås unormal histologi og et signifikant fald i antallet af sædceller ved doser $\geq 0,3$ mg/m². Hos hunmus, der havde parret sig med hanmus, som havde fået $\geq 0,3$ mg/m² decitabin, var drægtighedsraten reduceret, og præimplantationstab var signifikant øget.

Decitabin blev administreret oralt til hanrotter i en dosis på 0,75, 2,5 eller 7,5 mg/kg/dag i serier med 5 dages indgift og 23 dages pause i 90 dage i alt. Der sås lav testikel- og bitestikelvægt, unormal histologi og nedsat antal sædceller ved doser på $\geq 0,75$ mg/kg (ca. ≥ 3 gange eksponeringen hos patienter ved den anbefalede kliniske dosis baseret på AUC).

Cedazuridin blev administreret oralt til han- og hunmus i en dosis på 100, 300 eller 1.000 mg/kg/dag i serier med 7 dages indgift og 21 dages pause i 91 dage i alt. Der blev observeret bivirkninger, herunder unormal histologi i testiklerne, bitestiklerne og ovarierne samt nedsat antal sædceller ved dosen på 1.000 mg/kg (ca. 108 gange eksponeringen hos patienter ved den anbefalede kliniske dosis). Ved disse fund var der evidens for reversibilitet efter 3 ugers pause.

Teratogene virkninger

Dokumentation fra litteraturen tyder på, at decitabin har karcinogent potentiale. De foreliggende data fra *in vitro*- og *in vivo*-studier udgør tilstrækkelig dokumentation for, at decitabin har genotoksisk potentiale. Data fra litteraturen tyder desuden på, at decitabin har uønsket virkning på alle aspekter af reproduktionscyklussen, herunder fertilitet, embryoføtal udvikling og postnatal udvikling. I toksicitetsstudier med gentagne doser over flere cyklusser til rotter og kaniner blev det observeret, at den primære toksicitet var myelosuppression, herunder indvirkning på knoglemarven, som var reversibel efter

ophør med behandlingen. Der blev også observeret gastrointestinal toksicitet, og hos handyr sås testikelatrofi, som ikke blev normaliseret i løbet af den fastsatte restitutionsperiode.

Generel toksicitet efter administration af decitabin var sammenlignelig hos neonatale/juvenile rotter og ældre rotter. Neuroadfærdsmæssig udvikling og reproduktionsevne blev ikke påvirket, når neonatale/juvenile rotter blev behandlet ved dosisniveauer, der inducerede myelosuppression.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Croscarmellosematrik (E466)
Vandfri kolloid silica
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertrukne

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Polyethylenglycol (E1521)
Talkum (E553b)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 filmovertrukne tabletter i blisterkort af PVC/aluminium med lamineret tørremiddel (3-lags koldformbar aluminium-plast).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikker håndtering af Inaqovi filmovertrukne tabletter

Ved håndtering af Inaqovi filmovertrukne tabletter bør man følge retningslinjerne for håndtering af cytotoxiske lægemidler under iagttagelse af gældende lokale anbefalinger og/eller bestemmelser.

Så længe tabletternes ydre filmovertræk er intakt, er der ingen risiko forbundet med at håndtere Inaqovi filmovertrukne tabletter.

Inaqovi filmovertrukne tabletter må ikke knuses eller deles.

Bortskaffelse

Eventuel ubrugt medicin skal destrueres i henhold til relevante lokale krav vedrørende bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1756/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Inaqovi 35 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
decitabin/cedazuridin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
5 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Synk tabletterne hele. Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1756/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletter
decitabine/cedazuridine

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Inaqovi 35 mg/100 mg filmovertrukne tabletter decitabin/cedazuridin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Inaqovi
3. Sådan skal du tage Inaqovi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Inaqovi?

Inaqovi er et kræftlægemiddel. Det indeholder de aktive stoffer decitabin og cedazuridin.

Hvad anvendes Inaqovi til?

Inaqovi anvendes som enkeltstofterapi til behandling af akut myeloid leukæmi (AML) hos voksne, når kemoterapi ikke vurderes hensigtsmæssigt. Du vil få Inaqovi, når du er blevet diagnosticeret med AML.

AML er en type kræft, der påvirker de myeloide celler, en type hvide blodlegemer. Ved AML deler de myeloide celler sig og vokser meget hurtigt i knoglemarven og blodet.

Sådan virker Inaqovi

Inaqovi indeholder to aktive stoffer, der virker på forskellige måder. Decitabin virker ved at forhindre kræftcellerne i at vokse. Det dræber også kræftcellerne. Cedazuridin virker ikke direkte på kræftcellerne, men hæmmer nedbrydningen af decitabin. Det øger mængden af tilgængelig decitabin i kroppen og bidrager dermed til at øge effekten af decitabin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Inaqovi

Tag ikke Inaqovi

- hvis du er allergisk over for decitabin eller cedazuridin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Inaqovi (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer (se punkt 2 under Amning).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Inaqovi:

- hvis du har lungeproblemer
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har hjerteproblemer.

Nedsat knoglemarvsfunktion og "differentieringssyndrom"

Inaqovi kan forårsage alvorligt nedsat knoglemarvsfunktion, der er en tilstand, hvor knoglemarven ikke kan lave nok blodlegemer, eller en alvorlig immunreaktion, der kaldes differentieringssyndrom. Begge dele kan have dødelig udgang.

Søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn og symptomer på disse bivirkninger (se punkt 4).

Hjerte-kar-sygdom

Tal med lægen, hvis du har en sygehistorie med hjerteproblemer, så du kan blive overvåget for tegn og symptomer på hjertesvigt.

Blodprøver

Du vil få taget blodprøver i forbindelse med behandlingen. Du vil få taget blodprøver, inden du påbegynder behandling med Inaqovi, ved starten af hver behandlingsserie, eller hvis du bemærker tegn og symptomer på nedsat knoglemarvsfunktion. Med disse blodprøver vil vi kontrollere:

- at du har nok blodlegemer, og
- at din lever og dine nyrer fungerer tilfredsstillende.

Lægen kan ændre eller udskyde din Inaqovi-dosis. Lægen kan også give dig medicin til forebyggelse af infektioner.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke få Inaqovi. Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler ssammen med Inaqovi

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, inden du påbegynder behandling med Inaqovi. Inaqovi kan påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på, især hvis du også tager følgende lægemidler til behandling af:

- kræft, f.eks. cytarabin, gemcitabin eller azacitidin.

Graviditet, prævention, amning og frugtbarhed

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du bør ikke tage Inaqovi under graviditet, da det kan skade det ufødte barn. Hvis du kan få børn, anbefales en graviditetstest, inden behandling med Inaqovi påbegyndes.

Prævention

Kvinder, der kan få børn, skal bruge sikker prævention både under behandlingen med Inaqovi og i 6 måneder efter den sidste dosis Inaqovi.

Mænd med kvindelige partnere, der kan få børn, skal bruge sikker prævention både under behandlingen med Inaqovi og i 3 måneder efter den sidste dosis Inaqovi.

Tal med lægen om de sikreste præventionsmetoder.

Amning

Du må ikke amme under behandling med Inaqovi. Det skyldes, at det ikke er kendt, om Inaqovi udskilles i brystmælk, og om det kan være skadeligt for barnet.

Frugtbarhed hos kvinder og mænd

Inaqovi kan påvirke frugtbarheden. Det vides ikke, om indvirkningen på frugtbarheden er permanent. Tal med lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis du er bekymret, eller hvis du ønsker at nedfryse dine æg eller din sæd inden behandlingsstart.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Inaqovi kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du føler dig træt eller svimmel efter at have taget Inaqovi, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, før du har fået det bedre.

Inaqovi indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Inaqovi

Du vil få ordineret dette lægemiddel af en læge med erfaring i brug af kræftlægemidler. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er 1 tablet én gang dagligt de første 5 dage i en behandlingsserie. Derefter følger 23 dage uden indtagelse af lægemidlet. En behandlingsserie er på 28 dage.

- Synk tabletterne hele med vand på ca. samme tidspunkt hver dag.
- Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, da det skal undgås, at der sker hudkontakt, eller at der frigives pulveriseret lægemiddel i luften.
- Da indtagelse af Inaqovi sammen med mad kan reducere effekten af lægemidlet, skal Inaqovi tages uden mad. Tag Inaqovi 2 timer før eller 2 timer efter et måltid.

Du skal normalt tage Inaqovi i mindst 4 serier. Lægen vil tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere, hvor godt du reagerer på behandlingen. Lægen kan udskyde din dosis og ændre det samlede antal serier, alt efter hvordan du reagerer på behandlingen.

Hvis du kaster op

Hvis du kaster op, efter at du har taget en dosis, må du ikke tage en ny dosis samme dag. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag.

Lægen kan ordinere yderligere medicin, som du skal tage inden hver dosis Inaqovi, og som forebygger kvalme eller opkastningstrang under behandlingen.

Hvis du har taget for meget Inaqovi

Overdosering kan medføre nedsat knoglemarvsfunktion, blodforgiftning eller lungebetændelse (se punkt 4: Bivirkninger). Hvis du har taget for meget Inaqovi, skal du søge **akut lægehjælp**.

Hvis du har glemt at tage Inaqovi

Hvis du har glemt en dosis, og der er gået mindre end 12 timer, siden dosen skulle have været taget, skal du tage den manglende dosis så hurtigt som muligt og fortsætte med den daglige doseringsplan.

Hvis du har glemt en dosis, og der er gået 12 timer eller mere: Lad være med at tage en dosis, og tag den næste dosis næste dag på det sædvanlige tidspunkt. Forlæng doseringsperioden med én dag for hver glemt dosis. Sørg for at nå op på i alt 5 daglige doser i hver serie.

Hvis du holder op med at tage Inaqovi

Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, kan det være, at din kræft ikke længere kan kontrolleres, og at symptomerne på kræft vender tilbage. Du bør derfor ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Sig det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- **feber:** kan være tegn på infektion forårsaget af et lavt antal hvide blodlegemer (**meget almindelig** – kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer).
- **brystsmerter eller åndenød (med eller uden feber eller hoste):** kan være tegn på lungebetændelse (**meget almindelig** – kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer) eller inflammation i lungevævet (interstitiel lungesygdom (hyppighed ikke kendt)).
- **blødning, herunder blod i afføringen eller næseblod eller øget tendens til blå mærker:** kan være tegn på lavt antal blodlegemer (blodplader og røde blodlegemer) (**almindelig** – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **svært ved at bevæge sig, tale, forstå eller se, pludselig kraftig hovedpine, krampeanfald, følelseløshed eller svaghed et eller flere steder i kroppen:** kan være tegn på blødning inde i hovedet (**almindelig** – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **svimmelhed eller besvimelse, forvirring eller desorientering, svaghed, åndenød, nedsat vandladning, diarré, kvalme/opkastning, feber, rysten eller kraftig kuldefølelse, klam hud eller svedtendens, hoste:** kan være tegn og symptomer på infektion i blodet (blodforgiftning) (**meget almindelig** – kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer).
- **feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, udslæt, nedsat vandladning, lavt blodtryk, hævelse i arme eller ben og hurtig vægtøgning:** kan være tegn på en alvorlig immunreaktion (differentieringssyndrom) (hyppighed ikke kendt).

Andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- urinvejsinfektion
- bakterie-, virus- eller svampeinfektion
- højt blodsukker
- mund- eller tungsår på grund af smertefuld betændelse i mundslimhinden
- diarré
- kvalme og opkastning
- ændringer i leverfunktionstest (forhøjet ALAT, ASAT, basisk fosfatase, bilirubin)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- bihulebetændelse
- hovedpine
- tyktarmsbetændelse (neutropenisk colitis)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- et fald i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader
- pludselig feber med mange røde eller blå-røde, hævede, smertefulde pletter på huden, typisk arme, ben, krop, ansigt eller hals. ("akut febril neutrofil dermatose" eller "Sweets syndrom")
- sygdom i hjertemuskulaturen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Inaqovi indeholder:

- Aktive stoffer: decitabin og cedazuridin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin.

- Øvrige indholdsstoffer:

Inaqovi indeholder lactose og natrium (se punkt 2).

Tabletkerne

lactosemonohydrat, hypromellose (E464), croscarmellosenatrium (E466), silica kolloid vandfri, magnesiumstearat (E572).

Filmovertræk

polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), polyethylenglycol (E1521), talkum (E553b), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Inaqovi er røde, ovale, bikonvekse og filmovertrukne tabletter, 14 mm i diameter, glatte på den ene side og præget med "H35" på den anden.

De leveres i folieblisterkort a 5 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

R-PHARM Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.