

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inaqovi 35 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg detsitabiini ja 100 mg tsedasuridiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 306 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Punane ovaalne kaksikkumer, 14 mm läbimõõduga tablett, mille üks külg on sile ja teisel küljel on pimetrükk „H35“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Inaqovi on näidustatud monoteerapiana esmakordselt diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga (ÄML) täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi standardne induktsioonkemoterapia.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Inaqovi soovitatav annus on 1 tablett üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval.

Tsükli tuleb korrata iga 28 päeva järel. Ravi tuleb jätkata vähemalt 4 tsükli kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Täieliku või osalise ravivastuse teke võib võtta kauem kui 4 tsükli.

- Asendamine intravenoosse detsitabiiniga ei ole tsükli vältel soovitatav.
- Iivelduse ja oksendamise minimeerimiseks tuleb enne iga annuse manustamist kaaluda premedikatsiooni standardsete antiemeetikumidega (vt lõik 4.4)
- Patsientidel, kellel tekib hematoloogiline või mittehematoloogiline toksilisus, tuleb kaaluda tsükliks määratud annuse edasilükkamist või vähendamist (vt „Annuse kohandamine“).

### Vahelejäänud või väljaoksendatud annus

- Kui patsiendil jääb annus võtmata ja plaanilisest võtmise ajast on möödas kuni 12 tundi, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama tavalpärase ööpäevase manustamisskeemiga.
- Kui plaanilisest annuse võtmise ajast on möödas 12 tundi või kauem, peab patsient ootama ja võtma vahelejäänud annuse järgmisel päeval tavapärasel ajal ning seejärel pikendama manustamisperioodi ühe päeva võrra iga vahelejäänud annuse kohta, nii et igas tsüklis oleks manustatud 5 ööpäevast annust.
- Kui patsient oksendab pärast annuse võtmist, ei tohi sellel päeval täiendavat annust võtta. Järgmine annus tuleb võtta plaanilisel ajal ja jätkata tavalist ööpäevast manustamist ilma manustamisperioodi pikendamata.

### Annuse kohandamine

#### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Kui neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) on aktiivse haiguse puudumisel väiksem kui  $1,0 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv väiksem kui  $50 \times 10^9/l$ , tuleb järgmine tsüklil edasi lükata. Täielikku verepilti tuleb jälgida, kuni ANC on  $1,0 \times 10^9/l$  või suurem ja trombotsüütide arv  $50 \times 10^9/l$  või suurem.

Aktiivse haiguse puudumisel tuleb toimida järgmiselt.

- Kui hematoloogilised näitajad taastuvad (ANC vähemalt  $1,0 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv vähemalt  $50 \times 10^9/l$ ) 2 nädala jooksul pärast viimast ravitsüklit, tuleb ravi jätkata sama annusega.
- Kui hematoloogilised näitajad ei taastu (ANC vähemalt  $1,0 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv vähemalt  $50 \times 10^9/l$ ) 2 nädala jooksul pärast viimast ravitsüklit:
  - ravi tuleb edasi lükata veel kuni kahe nädala võrra JA
  - 1. kuni 4. päeval peab patsient jätkama ravi vähendatud annusega. Kui müelosupressioon püsib ka pärast annuse vähendamist, tuleb kaaluda annuse edasist vähendamist tabelis 1 loetletud järjekorras;
  - järgmistes tsüklites tuleb jätkata sama või kliinilise näidustuse kohaselt suurendatud annusega.

Aktiivse haigusega patsiente tuleb ravida vähemalt 4 ravitsükliga.

**Tabel 1. Soovitatav annuse vähendamine müelosupressiooni korral**

<b>Annuse vähendamine</b>	<b>Annus</b>
Esimene	1 tablett üks kord ööpäevas 1. kuni 4. päeval
Teine	1 tablett üks kord ööpäevas 1. kuni 3. päeval
Kolmas	1 tablett üks kord ööpäevas 1., 3. ja 5. päeval

Püsivat rasket neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat tuleb ravida toetava raviga (vt lõik 4.4).

#### *Mittehematoloogilised kõrvaltoimed*

Järgnevad ravitsüklid tuleb edasi lükata järgmiste mittehmatoloogiliste kõrvaltoimete korral ja pärast nende taandumist tuleb ravi jätkata sama või vähendatud annusega.

- Kreatiniinisaldus seerumis 2 mg/dl või rohkem.
- Bilirubiinisaldus seerumis 2 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) või suurem.

- Alaniini aminotransferaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) 2 korda üle ULN või suurem.
- Aktiivne või ravile allumatu infektsioon.

Kõigi teiste III või suurema raskusastme kõrvaltoimete puhul tuleb annust kohandada kohalike ravijuhiste kohaselt.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamise vajadust hinnatud. Maksakahjustuse süvenemise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens  $[CrCl] \geq 30$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) patsientidel ei soovitata algannust kohandada. Kõrvaltoimete esinemissageduse võimaliku suurenemise tõttu tuleb mõõduka neerukahjustusega ( $CrCl$  30...59 ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) patsiente jälgida. Raske neerukahjustusega ( $CrCl$  15...29 ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) või lõppstaadiumis neeruhaigusega ( $CrCl < 15$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) patsientidel ei ole Inaqovi kasutamist uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Lapsed

Inaqovi ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses kuni 18 aastat) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Inaqovi on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb koos veega tervena alla neelata iga päev ligikaudu samal kellaajal. Ebaefektiivsuse välistamiseks ei tohi süüa 2 tundi enne ja 2 tundi pärast ravi (vt lõik 4.5).

Nahaga kokkupuute ja toimeaine õhku sattumise vältimiseks ei tohi tablette närida, purustada ega murda.

Inaqovi on tsütotoksiline ravim. Nõuetekohase käsitsemise ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Müelosupressioon

Ravi ajal võib tekkida tõsine ja surmaga lõppev müelosupressioon (vt lõik 4.8).

Täisvere analüüse tuleb teha enne ravi alustamist, enne iga tsükli ning ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks kliinilise näidustuse kohaselt. Vajaduse korral tuleb ravi või profülaktika eesmärgil manustada kasvufaktoreid ja infektsioonivastaseid ravimeid. Järgmine tsükel tuleb edasi lükata ja ravi jätkata sama või vähendatud annusega, nagu on soovitatud (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas ning vajaduse korral kohe ravida.

## Neutropeenia

Neutropeenia korral hõlmavad toetavad ravimeetodid ravi profülaktiliste antibiootikumide ja/või kasvufaktoriga (nt G-CSF) kohalike ravijuhiste kohaselt. Manustamise edasilükkamise kohta vt lõik 4.2.

## Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Intravenooset detsitabiini saavatel patsientidel on teatatud nakkusliku etioloogia nähtudeta interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) (sh kopsuinfiltraadid, organiseeruv pneumoonia ja kopsufibroos) juhtudest. Kopsusümptomite ägeda tekke või seletamatu süvenemisega patsiente tuleb IKH välistamiseks hoolikalt hinnata. Kui IKH leiab kinnitust, tuleb alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.8).

## Maksakahjustus

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Ravimpreparaadi manustamisel maksakahjustusega patsientidele ja patsientidele, kellel tekivad maksakahjustuse nähud või sümptomid, tuleb olla ettevaatlik. Maksafunktsiooni analüüse tuleb teha enne ravi alustamist, enne iga ravitsükli ja kliinilise näidustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## Neerukahjustus

Kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Ravimpreparaadi manustamisel raske neerukahjustusega patsientidele ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) tuleb olla ettevaatlik. Neerufunktsiooni analüüse tuleb teha enne ravi alustamist, enne iga ravitsükli ja kliinilise näidustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## Südamehaigus

Südame raske paispuudulikkuse või kliiniliselt ebastabiilse südamehaiguse anamneesiga patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja ning seetõttu ei ole ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel tõestatud. Intravenoosse detsitabiini kasutamisel on turuletulekujärgsel perioodil teatatud kardiomüopaatia juhtudest koos südame decompensatsiooniga, mis olid mõnel juhul pöörduvad pärast ravi katkestamist, annuse vähendamist või korrigeerivat ravi (vt lõik 4.8). Patsiente, eriti neid, kellel on anamneesis südamehaigus, tuleb jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite osas.

## Diferentseerumissündroom

Intravenoosse detsitabiini kasutamisel on turuletulekujärgsel perioodil teatatud diferentseerumissündroomi (tuntud ka kui retinoehappe sündroom) juhtudest (vt lõik 4.8). Diferentseerumissündroom võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Esimeste diferentseerumissündroomile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kortikosteroidide suurte annuste intravenooset manustamist ja hemodünaamika jälgimist. Ravi tuleb ajutiselt katkestada kuni sümptomite taandumiseni ja jätkamise korral tuleb olla ettevaatlik.

## Antiemeetikumide manustamine

Ravi ajal võib esineda iiveldust ja oksendamist. Iivelduse ja oksendamise minimeerimiseks tuleb enne iga annuse manustamist kaaluda ravi standardsete antiemeetikumidega.

## Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Teiste ravimpreparaatide toime Inaqovile

Detsitabiin ja tsedasuridiin ei ole tsütokroomi P450 (CYP450) substraadid ega inhibiitorid; seega koostoimeid CYP inhibiitorite või indutseerijatega ei ole oodata.

##### *Tsütidiini deaminaasi inhibiitorid*

Kuna detsitabiin on tsütidiini deaminaasi (ensüüm, mille vahendusel detsitabiin metaboliseerub inaktiivseks deamineeritud vormiks) substraat, tuleb vältida teisi tsütidiini deaminaasi inhibeerivaid ravimeid, kuna koosmanustamine võib põhjustada detsitabiini ekspositsiooni suurenemist.

##### Inaqovi toime teistele ravimpreparaatidele

##### *Tsütidiini deaminaasi vahendusel metaboliseeruvad ravimpreparaadid*

Tsedasuridiin on tsütidiini deaminaasi inhibiitor ja seega suurendab suukaudse manustamise järgselt detsitabiini ekspositsiooni. Inaqovi samaaegne manustamine tsütidiini deaminaasi vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatidega (nt tsütarabiin, gemtsitabiin, asatsitidiin) võib suurendada nende ravimpreparaatide süsteemset ekspositsiooni, mis omakorda võib suurendada nende toksilisust. Inaqovi samaaegset manustamist peamiselt tsütidiini deaminaasi vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatidega tuleb vältida.

##### Toit

On näidatud, et detsitabiini üldine ekspositsioon väheneb, kui detsitabiini manustatakse koos suure rasvasisalduse ja kalorsusega einega (vt lõik 4.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Detsitabiini võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältima rasestumist ravi ajal Inaqoviga ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mehed peavad ravi ajal Inaqoviga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja soovitatavalt vältima lapse eostamist (vt lõik 5.3).

Detsitabiini ja tsedasuridiini kasutamist koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole uuritud.

##### Rasedus

Detsitabiini ja tsedasuridiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomadega tehtud embrüofetaalse toksilisuse uuringute andmeil (vt lõik 5.3) võib rasedatele manustatud Inaqovi loodet kahjustada.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Inaquivit ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kõik fertiilses eas naised peavad enne ravi alustamist tegema rasedustesti. Kui Inaquivit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi tarvitamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas detsitabiin, tsedasuridiin või nende metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Inaquivi on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3)

### Fertiilsus

Detsitabiini ja tsedasuridiini toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Hiirtega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes on täheldatud toksilist toimet munasarjadele ja munanditele, sh mutageensust. Kuna ravi võib põhjustada viljatust, peavad mehed küsima nõu sperma säilitamise kohta ja fertiilses eas naised peavad enne ravi alustamist konsulteerima munarakkude külmsäilitamise osas. Enne ravi alustamist või raseduse planeerimist tuleb kaaluda ülaltoodud suuniseid (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Inaquivi mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal tekkida kõrvaltoimed, nt aneemia. Seetõttu tuleb autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Inaquivi ohutust hinnati ühes III faasi uuringus (ASTX727-02-EU), kus seda ravimpreparaati manustati 80 ÄML-iga patsiendile. Inaquivi üldist ohutusprofiili on kirjeldatud allpool ja see kajastab ka intravenoosse detsitabiini teadaolevat ohutusprofiili.

Kaheksakümne (80) ravitud patsiendi hulgas oli kõige sagedam ravimi kõrvaltoime ( $\geq 20\%$ ) trombotsütopeenia (sealhulgas  $\geq$  III aste).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) olid febrilne neutropeenia ja kopsupõletik.

Surmajuhumeid esines ravi ajal 24% patsientidest. Kõige sagedamad surmaga lõppenud kõrvaltoimed olid muu hulgas kopsupõletik (8%), sepsis (3%) ja trombotsütopeeniaga seotud kesknärvisüsteemi hemorraagia (3%).

Ravi peatati lõplikult 14% patsientidest. Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu ravi lõplikult peatati, oli kopsupõletik (5%).

Ravi katkestati ajutiselt või annust vähendati 48% patsientidest. Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu ravi ajutiselt katkestati või annust vähendati, oli müelosupressioon, mis tekkis 19% patsientidest (n = 15) (neutropeenia [13%, n = 10], febrilne neutropeenia [5%, n = 4] ja trombotsütopeenia [3%, n = 2]). Kopsupõletik oli kõrvaltoime, mille tõttu katkestati ajutiselt ravi või vähendati annust 5% patsientidest.

## Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete ohutuse hindamine põhineb suures osas Dacogeni kasutamise kogemusel ÄML-iga patsientidel. Inaqovi ohutust täiskasvanud patsientidel hinnati ohutuspopulatsioonis, mis hõlmas ühes III faasi uuringus (ASTX727-02-EU, N = 80) osalenud ÄML-iga patsiente.

Inaqovit saanud 80 patsiendist raviti 38% 6 kuud või kauem ja 6% kauem kui 1 aasta.

Tabelis 2 on loetletud Inaqovi (N = 80) või intravenoosse detsitabiiniga seotud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on ravimi kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi ja seejärel esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Iga ravimi kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2. Inaqovi või intravenoosse detsitabiiniga ravitud ÄML-iga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin <sup>a</sup>	ÄML (N = 80)			
		Kõik CTCAE raskusastmed		CTCAE III...IV aste	
		%	Esinemissagedus	%	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	kõik muud infektsioonid (viiruslikud, bakteriaalsed, seente põhjustatud) <sup>b</sup>	50,0	Väga sage	25,0	Väga sage
	Kopsupõletik <sup>c</sup>	23,8	Väga sage	18,8	Väga sage
	Sepsis <sup>d</sup>	10,0	Väga sage	6,3	Sage
	Kuseteede infektsioon <sup>e</sup>	17,5	Väga sage	2,5	Sage
	Sinusiit (sh seente põhjustatud <sup>f</sup> ja bakteriaalne <sup>g</sup> )	2,5	Sage	2,5	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Leukopeenia <sup>h</sup>	81,3	Väga sage	67,5	Väga sage
	Trombotsütopeenia <sup>h,i</sup>	73,8	Väga sage	67,5	Väga sage
	Aneemia <sup>h</sup>	67,5	Väga sage	60,0	Väga sage
	Neutropeenia <sup>h,j</sup>	41,8	Väga sage	41,8	Väga sage
	Febriilne neutropeenia	28,8	Väga sage	26,3	Väga sage
	Pantsütopeenia <sup>k</sup>	Teadmata	Aeg-ajalt <sup>k</sup>	Teadmata	Aeg-ajalt <sup>k</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	Diferentseerumis-sündroom <sup>l</sup>	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüperglükeemia <sup>h,m</sup>	61,1	Väga sage	4,2	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu <sup>n</sup>	2,5	Sage	Teadmata	Sage <sup>n</sup>
<b>Südame häired</b>	Kardiomiopaatia <sup>o</sup>	Teadmata	Aeg-ajalt	Teadmata	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Epistaksis <sup>n</sup>	6,3	Sage	Teadmata	Sage <sup>n</sup>
	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>l</sup>	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata



MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin <sup>a</sup>	ÄML (N = 80)			
		Kõik CTCAE raskusastmed		CTCAE III...IV aste	
		%	Esinemis-sagedus	%	Esinemis-sagedus
Seedetrakti häired	Stomatiit <sup>p</sup>	10,0	Väga sage	1,3	Sage
	Iiveldus <sup>q</sup>	21,3	Väga sage	Teadmata	Aeg-ajalt <sup>q</sup>
	Diarröa <sup>r</sup>	13,8	Väga sage	Teadmata	Sage <sup>r</sup>
	Oksendamise <sup>r</sup>	12,5	Väga sage	Teadmata	Sage <sup>r</sup>
	Neutropeeniline koliit <sup>s</sup>	1,3	Sage	1,3	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>h, t</sup>	30,6	Väga sage	2,8	Sage
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>h, u</sup>	28,8	Väga sage	2,7	Sage
	Aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine <sup>h, v</sup>	43,7	Väga sage	0	Ei kohaldata
	Bilirubiinisalduse suurenemine <sup>h, w, q</sup>	23,3	Väga sage	Teadmata	Aeg-ajalt <sup>f</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Äge febriline neutrofiilne dermatooos (Sweeti sündroom) <sup>x</sup>	Teadmata	Aeg-ajalt <sup>x</sup>	Ei kohaldata <sup>y</sup>	Ei kohaldata <sup>y</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia <sup>z</sup>	23,8	Väga sage	1,3	Sage

<sup>a</sup> Iga ravimi kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb CIOMS III konventsioonil

<sup>b</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: päraaku abstsess, anorektaalne infektsioon, baktereemia, tselluliit, stafülokoki põhjustatud tselluliit, koroonaviirusinfektsioon, koroonaviiruse test positiivne, enterokoki põhjustatud baktereemia, viiruslik enterokoliit, erüteem, kolibakteri põhjustatud baktereemia, follikuliit, furunkel, igemete turse, herpesviiruse infektsioon, infektsioon, *klebsiella* põhjustatud baktereemia, ninakinnisus, nasofarüngiit, suuõõne kandidiaas, suu herpes, orofarüngaalne kandidiaas, väliskõrvapõletik, periodontiit, farüngiit, polüerosiit, pseudomonaalne baktereemia, stafülokoki baktereemia, stafülokoki infektsioon, streptokoki baktereemia, hingamisteede infektsioon, nahainfektsioon, hamba abstsess, hambainfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, tuulerõugeviiruse infektsioon

<sup>c</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: bronhiit, kopsupõletik

<sup>d</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: sepsis, septiline šokk, süsteemne kandidiaas, urosepsis

<sup>e</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: bakteriuuria, tsüstiit, düsuuria, kolibakteri põhjustatud kuseteede infektsioon, kuseteede infektsioon, enterokoki põhjustatud kuseteede infektsioon

<sup>f</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: *aspergillus*'e põhjustatud sinusiit, seente põhjustatud sinusiit

<sup>g</sup> Inaqovi kliinilises uuringus bakteriaalset sinusiiti ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati sinusiiti (täpsustamata tekitaja) sageli (3%, 1%)

<sup>h</sup> Laboratoorsete väärtuste alusel

<sup>i</sup> Trombotsütopeenia võib põhjustada verejooksu ja hemorraagilisi reaktsioone, mis võivad lõppeda surmaga

<sup>j</sup> Neutrofiilide arvu vähenemine (n = 79)

<sup>g</sup> Inaqovi kliinilises uuringus pantsütopeeniat, sh surmaga lõppenud juhte ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati seda aeg-ajalt (< 1%)

<sup>l</sup> Inaqovi kliinilises uuringus diferentseerumissündroomi ja interstitsiaalset kopsuhaigust ei täheldatud, küll aga täheldati neid intravenoosse detsitabiini kasutamisel turuletulekujärgsel perioodil

<sup>m</sup> Hüperglükeemia (n = 72)

<sup>n</sup> Inaqovi kliinilises uuringus III...IV astme peavalu ja epistaksist ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati neid sageli (1% ja 2%)

<sup>g</sup> Inaqovi kliinilises uuringus kardiomiopaatiat ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati seda aeg-ajalt (< 1%)

<sup>p</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas järgmisi: aftoosne haavand, glossiit, ebamugavustunne suus, orofarüngaalne ebamugavustunne, orofarüngaalne valu, stomatiit, keelehaavand, hambavalu

- <sup>q</sup> Inačovi kliinilises uuringus III...IV astme iiveldust ja bilirubiinisalduse suurenemist ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati neid aeg-ajalt (< 1%)
- <sup>n</sup> Inačovi kliinilises uuringus III...IV astme diarröad ja oksendamist ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati neid sageli (2% ja 1%)
- <sup>s</sup> Inačovi kliinilises uuringus umbsoolepõletikku (sealhulgas surmaga lõppevaid juhtumeid) ei täheldatud, küll aga täheldati neid intravenoosse detsitabiini kasutamisel turuletulekujärgsel perioodil
- <sup>t</sup> Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (n = 72)
- <sup>u</sup> Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (n = 73)
- <sup>v</sup> Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (n = 71)
- <sup>w</sup> Bilirubiinisalduse suurenemine (n = 73)
- <sup>x</sup> Inačovi kliinilises uuringus ägedat febrilset neutrofiilset dermatoosi ei täheldatud, kuid intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes täheldati seda (kõik raskusastmed) aeg-ajalt (< 1%)
- <sup>y</sup> Ei kohaldata (III...IV aste): kõrvaltoimet ei ole täheldatud Inačovi ega intravenoosse detsitabiini kliinilistes uuringutes ega turuletulekujärgsel perioodil
- <sup>z</sup> Rühmitatud terminid hõlmavad muu hulgas külmavärinaid ja pürektsiat
- CTCAE = (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, kõrvaltoimete ühised terminoloogikriteeriumid)

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Kõige sagedamini teatatud raviga seotud hematoloogiliste kõrvaltoimete hulka kuulusid leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia ja febrilne neutropeenia. Need ravimi kõrvaltoimed on müelosupressiooni ilmingud ja võivad avalduda pantsütopeeniana.

Ravi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest verejooksuga seotud kõrvaltoimetest, nagu raske trombotsütopeeniaga seotud gastrointestinaalne verejooks ja koljusisene verejooks. Verejooks võib tekkida ka silmadest, nahast ja limaskestadest (suu ja anorektaalsed).

Hematoloogilisi kõrvaltoimeid tuleb ohjata rutiinse täisvere näitajate jälgimisega ja vajaduse korral varajase toetava raviga. Neutropeenia korral hõlmavad toetavad ravimeetodid ravi profülaktiliste antibiootikumide ja/või kasvufaktoriga (nt G-CSF) ning aneemia või trombotsütopeenia korral vereülekannet kohalike ravijuhiste kohaselt. Ravi edasilükkamise kohta vt lõik 4.2.

### *Infektsioonide ja infestatsioonidega seotud kõrvaltoimed*

Detsitabiini saavatel patsientidel teatati tõsistest infektsiooniga seotud kõrvaltoimetest, mis võisid lõppeda surmaga, nagu septiline šokk, sepsis, pneumoonia ja muud infektsioonid (viraalsed, bakteriaalsed ja seennakkused).

### *Seedetrakti häired*

Ravi ajal on teatatud enterokoliidi, sh neutropeenilise koliidi esinemisest. Enterokoliit võib põhjustada septilisi tüsistusi ja lõppeda surmaga.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Intravenooset detsitabiini saavatel patsientidel on teatatud nakkusliku etioloogia nähtudeta interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh kopsuinfiltraadid, organiseeruv pneumoonia ja kopsufibroos) juhtudest.

### *Diferentseerumissündroom*

Intravenooset detsitabiini saavatel patsientidel on teatatud diferentseerumissündroomist (tuntud ka kui retinoehappe sündroom). Diferentseerumissündroom võib lõppeda surmaga; sümptomite ja kliiniliste leidude hulka kuuluvad muu hulgas respiratoorne distress, kopsuinfiltraadid, palavik, lööve, kopsuturse,

perifeersed tursed, kehakaalu kiire suurenemine, pleuraefusioonid, perikardiefusioonid, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire. Diferentseerumissündroom võib tekkida koos samaaegse leukotsütoosiga või ilma. Samuti võivad tekkida kapillaaride lekke sündroom ja koagulopaatia (vt lõik 4.4).

### Teised patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Kaheksakümnest (80) patsiendist, kes said kliinilises uuringus Inaqovit, 39% olid alla 75-aastased ja 61% 75-aastased ja vanemad. Üldisi erinevusi 75-aastaste ja vanemate ning nooremate patsientide ohutuses ega efektiivsuses ei täheldatud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Nähud ja sümptomid

Üleannustamine võib põhjustada ägenenud müelosupressiooni ja neutropeeniaga seotud infektsioone, nagu kopsupõletik ja sepsis.

### Ravi

Ravimi üleannustamisele teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite osas ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, pürimidiini analoogid; tsütidiini deaminaasi inhibiitor; ATC-kood: L01BC58.

### Toimemehhanism

Detsitabiin on nukleosiide metaboliseerivate ensüümide inhibiitor, mille kasvajavastane toime arvatakse avalduvat pärast fosforüülimist ja otsest inkorporeerumist DNA-sse ning DNA metüültransferaasi inhibeerimist, mille tagajärjel toimub DNA hüpometülatsioon ja rakkude diferentseerumine ja/või apoptoos. Detsitabiini indutseeritud hüpometülatsioon neoplastilistes rakkudes võib taastada normaalse funktsiooni geenides, mis on kriitilise tähtsusega rakkude diferentseerumise ja proliferatsiooni kontrollis. Kiiresti jagunevates rakkudes võib detsitabiini tsütotoksilisust seostada ka kovalentsete aduktide moodustumisega DNA metüültransferaasi ja DNA-sse inkorporeeritud detsitabiini vahel.

Tsütidiini deaminaas on ensüüm, mille vahendusel toimub tsütidiini nukleosiidide, sh tsütidiini analoogi detsitabiini lagundamine. Tsütidiini deaminaasi suure sisalduse korral seedetraktis ja maksas lagundatakse need nukleosiidid kiiresti ja nende suukaudne bioaadavus väheneb või kaob. Tsedasuridiin inhibeerib tsütidiini deaminaasi. Tsedasuridiini suukaudne manustamine koos detsitabiiniga suurendab detsitabiini

süsteemset ekspositsiooni, inhibeerides detsitabiini esmast, tsütidiini deaminaasi vahendusel toimuvat metabolismi soolestikus ja maksas.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Inaqovit hinnati avatud, randomiseeritud, 2-tsüklilises, 2 järjestusega III faasi ristuvuuringus (ASTX727-02-EU, NCT03306264), kuhu kaasati Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) määratletud *de novo* või sekundaarse ÄML-iga täiskasvanud patsiendid. Kokku 89 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama 1. tsüklis sukaudset Inaqovit (35 mg detsitabiini ja 100 mg tsedasuridiini) ja 2. tsüklis intravenooset detsitabiini (20 mg/m<sup>2</sup>) (n = 44) või vastupidi (n = 45). Nii Inaqovit kui ka intravenooset detsitabiini manustati üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Alates 3. tsüklis said kõik patsiendid sukaudset Inaqovit üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval kuni haiguse progresseerumiseni, surmani või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Kaks (2) randomiseeritud patsienti ei saanud üldse uuringuravi ja viitteist (15) raviti ainult 1. tsüklis: 8 patsienti said Inaqovit ja 7 patsienti intravenooset detsitabiini.

Ravi mediaankestus oli 5 kuud (vahemikus 0...18 kuud).

Demograafilised andmed ja haiguse ravielised karakteristikud on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Demograafilised andmed ja haiguse ravielised karakteristikud (III faas)**

Karakteristik	III faas Inaqovi (N = 89)
<b>Vanus (aastates)</b>	
Mediaan (minimaalne, maksimaalne)	78 (61, 92)
<b>Sugu (%)</b>	
Mehed	54 (60,7)
Naised	35 (39,3)
<b>ECOG-i sooritusvõime (%)</b>	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
<b>Haiguse kategooria (%)</b>	
<i>de novo</i> ÄML	57 (64,0)
Sekundaarne ÄML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Muu eelnev hematoloogiline häire	7 (7,9)
Raviga seotud ÄML	7 (7,9)
<b>Eelnev HMA ravi (%)</b>	
Eelnev ravi asatsitidiiniga	2 (2,2)
<b>Vereülekande vajadus<sup>a</sup> (%)</b>	
Erütrotsüütide ülekande vajadus	37 (41,6)
Trombotsüütide ülekande vajadus	14 (15,7)

<sup>a</sup> Määratletakse kui  $\geq 2$  ühiku dokumenteeritud ülekanne 56 päeva jooksul pärast uuringuravi esimest päeva. ÄML = äge müeloidne leukeemia; ECOG (*East Cooperative Oncology Group*) = Ida onkoloogiaalane koostöörühm; HMA = hüpomütüleeriv aine; MDS = müelodüsplastiline sündroom

III faasi uuringu esmane tulemusnäitaja oli detsitabiini 5-päevane kumulatiivne AUC Inaqovi ja intravenoosse detsitabiini võrdluses. Inaqovi AUC<sub>0...24 h</sub> ekspositsioon oli võrdväärne detsitabiini intravenoosse infusiooniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> saavutatuga (vt lõik 5.2).

Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid täielikku ravivastust ja aega vereülekande vajadusest vereülekandest sõltumatuks muutumiseni. Efektiivsust kirjeldavad kokkuvõtted on esitatud tabelis 4.

**Tabel 4. Efektiivsuse tulemused ÄML-iga patsientidel uuringus ASTX727-02-EU AML (III faas)**

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Inaqovi (N = 89)
CR (%) [95% CI]	21 [13,4; 31,3]
CR-i* mediaanne kestus – kuudes [95% CI]	5,8 [3,3; NE]
Mediaanne aeg CR-ini – kuudes [vahemik]	3,0 [1,8; 7,4]
OR† (%) [95% CI]	32 [22,0; 42,2]

\* CR-i algusest kuni retsidiivi või surmani

† OR hõlmas prima CR-i, CRi ja PR-iga patsiente

CI = (*confidence interval*) usaldusvahemik; CR = (*complete response*) täielik ravivastus; NE = (*not evaluable*) ei saa hinnata; OR = (*overall response*) üldine ravivastus; PR = (*partial response*) osaline ravivastus

Patsient loeti vereülekandest sõltumatuks, kui talle ei tehtud  $\geq 56$  järjestikusel päeval pärast ravi lõppu erütrotsüütide ega trombotsüütide ülekannet. Neljakümne ühest (41) (87-st ravitud patsiendist) uuringueelselt erütrotsüütide ja/või trombotsüütide ülekandeid vajanud patsiendist 14 (34%) muutusid erütrotsüütide või trombotsüütide ülekandest sõltumatuks mis tahes ajahetkel uuringuravi alustamisele järgnenud 56-päevase perioodi jooksul. Neljakümne kuuest (46) uuringueelselt nii erütrotsüütide kui ka trombotsüütide ülekandest sõltumatust patsiendist 12 (26%) jäid ülekandest sõltumatuks mis tahes ajahetkel uuringuravi alustamisele järgnenud 56-päevase perioodi jooksul.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Inaqoviga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ÄML-i korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Detsitabiini ja tsedasuridiini farmakokineetika parameetreid uuriti pärast Inaqovi soovitatavate annuste manustamist müelodüsplastilise sündroomi, kroonilise müelomonotsüütilise leukeemia ja ÄML-iga patsientidele.

Detsitabiini AUC ekspositsioon, mis on võrdväärne detsitabiini intravenoosse infusiooniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> saavutatuga, saavutati Inaqovi soovitatava annusega, manustatuna 5 järjestikuse päeva jooksul. Detsitabiini 5-päevase ravi AUC<sub>0...24 h</sub>-i geomeetriline keskmine suhe Inaqovi ja intravenoosse detsitabiini võrdluses oli müelodüsplastilise sündroomi ja kroonilise müelomonotsüütilise leukeemiaga patsientidel 99% ning ÄML-iga patsientidel 100% (90% CI oli vastavalt müelodüsplastilise sündroomi ja kroonilise müelomonotsüütilise leukeemiaga patsientidel 93%, 106% ja ÄML-iga patsientidel 91%, 109%).

Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (saavutati teise annusega) olid detsitabiini ja tsedasuridiini kontsentratsioonid vereplasmas üldjuhul vastavalt 1,8 korda ja 1,1 korda suuremad kui 1. ravipäeval.

Müelodüsplastilise sündroomiga patsientide populatsioonis (suurim arv uuritavaid; ÄML-i andmed olid sarnased) oli detsitabiini keskmine (variatsioonikoefitsiendi [CV] %) AUC<sub>0...24 h</sub> ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 189 (55%) ng×h/ml ja C<sub>max</sub> 145 (55%) ng/ml. Tsedasuridiini keskmine AUC<sub>0...24 h</sub> ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (2. päeval) oli 3290 (45%) ng×h/ml ja C<sub>max</sub> oli 349 (49%) ng/ml.

## Imendumine

Pärast Inaqovi suukaudset manustamist oli mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsiooni ( $t_{max}$ ) saavutamiseni tasakaalukontsentratsiooni tingimustes tsedasuridiini puhul 3 tundi (vahemik: 0,5...7,9) ja detsitabiini puhul 1 tund (vahemik: 0,3...3). Tsedasuridiiniga koosmanustamisel suurenes suukaudse detsitabiini suhteline biosaadavus ning saavutatud süsteemne AUC ekspositsioon oli võrdväärne intravenoosse detsitabiini puhul täheldatuga. Tsedasuridiini biosaadavus oli 20,7% (vahemik: 12,7...25,6%).

Kuueteistkümne (16) patsiendiga tehtud ristuvuuringus, kus hinnati toidu mõju, vähendas ravimi manustamine koos suure rasvasisalduse ja kalorsusega einega detsitabiini üldist ekspositsiooni (AUC) ligikaudu 40% ja  $C_{max}$ -i 54%. Tsedasuridiini maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg ( $t_{max}$ ) lükkus pisut edasi, kuid süsteemset ekspositsiooni ei mõjutanud.

## Jaotumine

### *Detsitabiin*

Detsitabiin seondub inimese plasmavalkudega *in vitro* ligikaudu 5%. Näilise jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on 417 l (54%).

### *Tsedasuridiin*

Tsedasuridiin seondub inimese plasmavalkudega *in vitro* ligikaudu 35%. Näilise jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on 296 l (51%).

## Biotransformatsioon

### *Detsitabiin*

Detsitabiin metaboliseerub peamiselt tsütidiini deaminaaside vahendusel toimuva deamineerimise ja füsioloogilistes tingimustes toimuva füsiokeemilise lagunemise teel.

### *Tsedasuridiin*

Tsedasuridiin metaboliseerub peamiselt seedetraktis toimuva eelimendumise käigus, kus see muundatakse füsiokeemiliste protsesside vahendusel epimeeriks.

## Eritumine

### *Detsitabiin*

Pärast Inaqovi ühekordset suukaudset annust oli detsitabiini keskmine (CV%) lõplik eritumise poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) 1,2 (23%) tundi. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli näiv suukaudne kliirens 197 l/h. Detsitabiin eritub peamiselt metabolismi käigus / lagunemise teel. Metaboliidid ja laguproduktid erituvad peamiselt neerude kaudu.

### *Tsedasuridiin*

Pärast Inaqovi ühekordset suukaudset annust oli tsedasuridiini keskmine (CV%) lõplik eritumise  $t_{1/2}$  6,3 (18%) tundi. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli keskmine (CV%) näiline suukaudne kliirens 25,6 (159%) l/h.

Tsedasuridiini kaks peamist eritumisteed on neerude kaudu eritumine lähteravimina ja selle muundumine epimeeriks (mis seejärel eritub neerude kaudu). Pärast radioaktiivselt märgistatud tsedasuridiini ühekordset suukaudset 100 mg annust eritus 46% (17,1% muutumatul kujul) manustatud annusest uriiniga ja 51% väljaheitega.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Detsitabiini puhul täheldati annustamisintervalli jooksul maksimaalsete kontsentratsioonide ( $C_{max}$ ) ja AUC-i ligikaudu annusega proportsionaalset suurenemist annusevahemikus 20...40 mg kombinatsioonis 100 mg tsedasuridiiniga.

Tsedasuridiini ekspositsioon annusevahemikus 40...100 mg üks kord ööpäevas oli annusega proportsionaalne.

#### Patsientide erirühmad

Inaqovit saanud patsientide vanus, sugu, kehakaal ja kehapindala ei avaldanud detsitabiini ega tsedasuridiini farmakokineetika parameetritele kliiniliselt asjakohast toimet.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole detsitabiini ja tsedasuridiini farmakokineetikat spetsiifiliselt uuritud. Kliinilistesse uuringutesse kaasati nii normaalse neerufunktsiooniga (N = 65) kui ka kerge (N = 129) ja mõõduka (N = 103) neerukahjustusega patsiendid. Neerukahjustus suurendab tsedasuridiini ekspositsiooni (kuna lähteravim eritub peamiselt neerude kaudu) ja võib suurendada ka detsitabiini ekspositsiooni (tsedasuridiini suurenenud ekspositsioonist põhjustatud detsitabiini metabolismi pärssimise tõttu). Detsitabiin metaboliseerub peaaegu täielikult ega eritu muutumatul kujul neerude kaudu. Uuringusse kaasati ainult kolm (3) raske neerukahjustusega patsienti. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente uuringusse ei kaasatud. Vt ka lõigud 4.2 ja 4.4.

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole detsitabiini ja tsedasuridiini farmakokineetikat spetsiifiliselt uuritud. Kliinilisse uuringusse kaasati vaid üksikud maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid. Ei ole oodata, et maksakahjustus avaldaks detsitabiini või tsedasuridiini ekspositsioonile suurt mõju, kuna tsedasuridiin ei metaboliseeru maksas ning detsitabiin metaboliseerub tsütidiini deaminaasi vahendusel ja seda ensüümi leidub mitmetes kudedes.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Kartsinogeensus, mutagenees ja fertiilsuse kahjustamine

Detsitabiini, tsedasuridiini või nende kombinatsiooniga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Detsitabiin oli *in vitro* ja *in vivo* uuringutes mutageenne. Detsitabiin suurendas mutatsioonide sagedust L5178Y hiirte lümfoomirakkudes ja detsitabiini saanud hiirte käärsoole DNA-s tekkisid mutatsioonid *Escherichia coli* lac-I transgeenis. Detsitabiin põhjustas muutusi äädikakärbestest vastsete kromosoomides.

Tsedasuridiin oli bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test) mutageenne ja inimese lümfotsüütidega tehtud *in vitro* kromosoomaberratsiooni uuringus genotoksiline. Tsedasuridiin ei olnud kolme *in vivo* uuringu, sealhulgas hiire mikrotoomade uuringu, Cometi analüüsi ja Pig-A analüüsi tulemuste alusel genotoksiline.

Fertiilsuse ja korduvtoksilisuse uuringud loomadel näitasid kahjulikku toimet reproduktiivfunktsioonile ja fertiilsusele.

Isastel hiirtel, kellele manustati 7 nädala jooksul 3 korda nädalas intraperitoneaalset detsitabiini annuses 0,15; 0,3 või 0,45 mg/m<sup>2</sup> (ligikaudu 0,3...1% soovitatavast kliinilisest annusest), vähenes munandite kaal ja täheldati ebanormaalset histoloogiat ning annuste  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> kasutamisel täheldati spermide arvu olulist vähenemist. Emasloomadel, kes paaritati isastega, kellele manustati detsitabiini annuses  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup>, vähenes tiinuste arv ja pesastumiseelne kadu suurenes oluliselt.

Detsitabiini manustati isastele rottidele suukaudselt annuses 0,75; 2,5 või 7,5 mg/kg ööpäevas 5-päevaste/23-päevaste tsüklitena kokku 90 päeva jooksul. Väikest munandite ja munandimanuse massi, ebanormaalset histoloogiat ja spermide arvu vähenemist täheldati annuste  $\geq 0,75$  mg/kg puhul (ligikaudu  $\geq 3$  korda suurem ekspositsioon kui patsientidele AUC alusel soovitatava kliinilise annuse kasutamisel).

Tsedasuridiini manustati isastele rottidele suukaudselt annuses 100; 300 või 1000 mg/kg ööpäevas 7-päevaste/21-päevaste tsüklitena kokku 91 päeva jooksul. Kõrvaltoimeid, sealhulgas ebanormaalset histoloogiat munandites, munandimanuses ja munasarjades, samuti spermide arvu vähenemist, täheldati annuse 1000 mg/kg juures (ligikaudu 108 korda suurem ekspositsioon kui patsientidele soovitatava kliinilise annuse kasutamisel). Kolm (3) nädalat pärast ravimi manustamise lõpetamist need kõrvaltoimed taandusid.

### Teratogeensed toimed

Kirjanduse andmed näitavad, et detsitabiin võib olla kartsinogeenne. Olemasolevad *in vitro* ja *in vivo* uuringutest saadud andmed pakuvad piisavalt tõendeid detsitabiini võimalikust genotoksilisusest. Kirjanduse andmed näitavad, et lisaks avaldab detsitabiin kahjulikku toimet reproduktiivtsükli kõikidele aspektidele, sh fertiilsusele ning embrüofetaalsele ja postnataalsele arengule. Rottidel ja hiirtel läbi viidud mitmetsüklilised korduvtoksilisuse uuringud näitasid, et toksilisus avaldub eelkõige luuüdi supressioonina, mis hõlmab toimeid luuüdile, mis on ravi lõpetamisel pöörduvad. Samuti täheldati seedetrakti toksilisust ja isasloomadel munandite atroofiat, mis plaanilise taastumisperioodi järel ei pöördunud.

Detsitabiini manustamine vastsündinud/noortele rottidele näitas vanemate rottidega võrreldavat üldise toksilisuse profiili. Luuüdi supressiooni esilekutsuvate annuste manustamine vastsündinud/noortele rottidele ei mõjutanud nende neurokätumuslikku arengut ega paljunemisvõimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos (E464)  
Naatriumkroskarmelloos (E466)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat (E572)

#### Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)



Titaandioksiid (E171)  
Polüetüleenglükool (E1521)  
Talk (E553b)  
Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Viis (5) õhukese polümeerikattega tabletti PVC-/alumiiniumblistrites koos lamineeritud desikandiga (3-kihiline külmvormitav alumiinium-plast).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Inaqovi õhukese polümeerikattega tablettide ohutu käsitsemine

Inaqovi õhukese polümeerikattega tablettide käsitsemisel tuleb järgida tsütotoksiliste ravimite käsitlemisele kohalduvaid suuniseid vastavalt kehtivatele kohalikele juhistele ja/või eeskirjadele.

Kui tableti polümeerikate on terve, ei ole Inaqovi õhukese polümeerikattega tablettide käsitsemine ohtlik.

Inaqovi õhukese polümeerikattega tablette ei tohi purustada ega murda.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ravimite hävitamise nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1756/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inaqovi 35 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
detsitabiin/tsedasuridiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg detsitabiini ja 100 mg tsedasuridiini.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vt infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid  
5 tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Neelake tabletid tervena alla. Ärge närige, purustage ega murdke tablette tükkideks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1756/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Inaqovi 35 mg/100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Otsuka

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Inaqovi 35 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid detsitabiin/tsedasuridiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Inaqovi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inaqovi võtmist
3. Kuidas Inaqovit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inaqovit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Inaqovi ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on Inaqovi**

Inaqovi on vähiravim, milles sisalduvad toimeained on detsitabiin ja tsedasuridiin.

#### **Milleks Inaqovit kasutatakse**

Inaqovit kasutatakse ainsa ravimina ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) raviks täiskasvanutel, kellele ei sobi keemiaravi. Teile manustatakse Inaqovit, kui teil diagnoositakse esmakordselt ÄML.

ÄML on teatud tüüpi vähk, mis mõjutab vere valgeliblesid, mida nimetatakse müeloidrakkudeks. ÄML-i korral paljunevad ja kasvavad müeloidrakud luuüdis ja veres väga kiiresti.

#### **Kuidas Inaqovi toimib**

Inaqovi sisaldab kahte erineva toimega toimeainet. Detsitabiin peatab vähirakkude paljunemise. Lisaks tapab see vähirakke. Tsedasuridiin ei toimi otse vähirakkudele, vaid aeglustab detsitabiini lagunemisprotsessi. See suurendab organismis saadaoleva detsitabiini hulka, aidates seega detsitabiini toimet tugevdada.

### **2. Mida on vaja teada enne Inaqovi võtmist**

#### **Inaqovit ei tohi võtta**

- kui olete detsitabiini või tsedasuridiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui toidate rinnaga (vt lõik 2 „Imetamine“).

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Inaqovi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- probleeme kopsudega;
- probleeme maksaga;
- probleeme neerudega;
- probleeme südamega.

### Müelosuppressioon ja diferentseerumissündroom

Inaqovi võib põhjustada tõsist müelosuppressiooni (seisund, mille puhul luuüdi ei suuda toota piisavalt vererakke) või tõsist immuunreaktsiooni, mida nimetatakse diferentseerumissündroomiks. Mõlemad võivad lõppeda surmaga.

Mis tahes nähtude ja sümptomite tekkimisel pöörduge kohe arsti poole (sümptomid vt lõik 4).

### Kardiovaskulaarne haigus

Kui teil on varem esinenud südameprobleeme, pidage nõu oma arstiga, et teid saaks jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite osas.

### Vereanalüüsid

Ravi ajal tehakse teile vereanalüüse. Need tehakse enne Inaqoviga ravi alustamist, iga ravitsükli alguses või kui märkate müelosuppressiooni mis tahes nähte või sümptomeid. Nende analüüsidesga kontrollitakse:

- kas teie vererakkude arv on piisavalt suur ja
- kas teie maks ja neerud töötavad korralikult.

Arst võib teie Inaqovi annust muuta või edasi lükata. Lisaks võib arst anda teile nakkuseid ennetavaid ravimeid.

## **Lapsed ja noorukid**

Lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta ei tohi Inaqovit anda. Selles vanuserühmas ei ole seda ravimit uuritud.

## **Muud ravimid ja Inaqovi**

Enne Inaqoviga ravi alustamist teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Inaqovi võib mõjutada teatud ravimite toimet, eriti, kui te võtate ka järgmiseid vähiravimeid:

- tsütarabiin, gemtsitabiin või asatsitidiin.

## **Rasedus, rasestumisvastased vahendid, imetamine ja viljakus**

### Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Inaqovit ei tohi võtta raseduse ajal, kuna see võib kahjustada teie sündimata last. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on enne Inaqoviga ravi alustamist soovitatav teha rasedustest.

### Rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii Inaqoviga ravi ajal kui ka 6 kuud pärast Inaqovi viimase annuse võtmist.

Mehed, kelle naispartnerid võivad rasestuda, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii Inaqoviga ravi ajal kui ka 3 kuud pärast viimase annuse võtmist.

Kõige efektiivsemate rasestumisvastaste meetodite osas pidage nõu oma arstiga.

### Imetamine

Inaqoviga ravi ajal ei tohi rinnaga toita, kuna ei ole teada, kas Inaqovi eritub rinnapiima ja kas see võib teie last kahjustada.

### Meeste ja naiste fertiilsus

Inaqovi võib mõjutada viljakust. Ei ole teada, kas mõju viljakusele on püsiv. Kui teil on küsimusi või kui soovite enne ravi alustamist oma spermat säilitada või munarakke külmsäilitada, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Inaqovi võib mõjutada teie autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete pärast Inaqovi võtmist väsimust või pearinglust, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid enne, kui tunnete end paremini.

### **Inaqovi sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Inaqovit võtta**

Selle ravimi kirjutab teile välja vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus on 1 tablett üks kord ööpäevas ravitsükli esimese 5 päeva jooksul. Järgneva 23 päeva oooksul te ravimit ei võta. Üks ravitsükkel kestab 28 päeva.

- Neelake tabletid koos veega tervena alla iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Ärge närige, purustage ega murdke tablette tükkideks, et vältida kokkupuudet nahaga või ravimipulbri õhku sattumist.
- Kuna Inaqovi võtmine koos toiduga võib vähendada ravimi efektiivsust, ei tohi Inaqovit võtta koos toiduga. Võtke Inaqovit 2 tundi enne või 2 tundi pärast sööki.

Inaqoviga ravi kestab üldjuhul vähemalt 4 tsükli. Teie arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida, kui hästi te ravile reageerite. Teie arst võib teie annust edasi lükata ja muuta tsüklite koguarvu, olenevalt sellest, kuidas te ravile reageerite.

### Kui te oksendate

Kui te oksendate pärast annuse võtmist, ärge sel päeval täiendavat annust võtke. Võtke järgmine annus järgmisel päeval plaanilisel ajal.

Teie arst võib teile enne iga Inaqovi annust määrata täiendavaid ravimeid, et vältida ravi ajal tekkida võivat iiveldust või oksendamist.

### **Kui te võtate Inaqovit rohkem, kui ette nähtud**

Üleannustamine võib põhjustada müelosupressiooni, sepsist või kopsupõletikku (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui te võtate Inaqovit rohkem, kui ette nähtud, **pöörduge kohe arsti poole**.

### **Kui te unustate Inaqovit võtta**

Kui teil jääb annus võtmata ja plaanilisest võtmise ajast on möödas kuni 12 tundi, peate võtma vahelejäädud annuse niipea kui võimalik ja jätkama tavapärase ööpäevase manustamisskeemiga.

Kui teie plaanilisest annuse võtmise ajast on möödas 12 tundi või kauem: ärge võtke annust ja võtke järgmine annus järgmisel päeval tavapärasel ajal. Pikendage manustamisperioodi ühe päeva võrra iga vahelejäädud annuse kohta. Veenduge, et igas tsüklis oleks manustatud kokku 5 ööpäevast annust.

#### **Kui te lõpetate Inaqovi võtmise**

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, ei pruugi teie vähk olla jätkuvalt kontrolli all ja vähi sümptomid võivad uuesti ilmneda. Seetõttu võite selle ravimi võtmise lõpetada ainult siis, kui arst seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi võtmise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Teatage kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest:**

- **palavik:** see võib olla vere valgeliblede väikesest sisaldusest põhjustatud nakkuse näht (**väga sage** – võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st);
- **valu rinnus või õhupuudus (koos palaviku või kõhaga või ilma):** need võivad olla kopsupõletiku nähud (**väga sage** – võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st) või viidata põletikulisele protsessile kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus (esinemissagedus teadmata));
- **verejooks, sh veri väljaheites või ninaverejooks või kergelt tekkivad verevalumid:** need võivad olla vererakkude (vereliistakute ja vere punaliblede) arvu vähenemise nähud (**sage** – võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st);
- **raskused liikumisel, rääkimisel, arusaamisel või nägemisel; äkiline tugev peavalu, krambihood, tuimus või nõrkus mis tahes kehaosas:** need võivad olla koljusisese verejooksu nähud (**sage** – võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st);
- **pearinglus või minestustunne, segasusseisund või orientatsioonihäire, nõrkus, õhupuudus, urineerimise vähenemine, kõhulahtisus, iiveldus/oksendamine, palavik, külmavärinad või tugev külmatunne, niiske nahk või higistamine, või kõha:** need võivad olla verenakkuse (sepsise) nähud ja sümptomid (**väga sage** – võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st);
- **palavik, kõha, hingamisraskused, lööve, uriinihulga vähenemine, hüpotensioon (madal vererõhk), käte või jalgade turse ja kehakaalu kiire suurenemine:** need võivad olla tõsise immuunreaktsiooni (diferentseerumissündroom) nähud (esinemissagedus teadmata).

#### **Muud kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- kuseteede infektsioon;
- bakterite, viiruste või seente põhjustatud nakkus;
- suur glükoosisisaldus veres;
- suu limaskesta valuliku põletikuga seotud suu- või keelehaavandid;
- kõhulahtisus;
- iiveldus ja oksendamine;
- muutused maksafunktsiooni analüüsides (ALAT-i, ASAT-i ja aluselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine).

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- ninakõrvalkoobaste põletik;
- peavalu;
- soolepõletik (neutropeeniline koliit).

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- vere punaliblede, vere valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemine;
- äkiline palavik koos mitmete punaste või sinakaspunaste kõrgeenenud valulike laikudega nahal, tavaliselt kätel, jalgadel, kehatüvel, näol või kaelal (äge febriline neutrofiilne dermatosis ehk Sweeti sündroom);
- südamelihase haigus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Inaqovit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Inaqovi sisaldab**

- Toimeained on detsitabiin ja tsedasuridiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg detsitabiini ja 100 mg tsedasuridiini.
- Teised koostisosad on järgmised.  
Inaqovi sisaldab laktoosi ja naatriumi, vt lõik 2.

#### Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), naatriumkroskarmelloos (E466), kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (E572).

#### Õhuke polümeerikate:

polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), polüetüleenglükool (E1521), talk (E553b), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Inaqovi välja näeb ja pakendi sisu**

Inaqovi tabletid on punased ovaalsed kaksikkumerad, 14 mm läbimõõduga, õhukese polümeerikattega tabletid, mille üks külg on sile ja teisel küljel on pimetrükk „H35“.

Need tarnitakse fooliumist blisterpakendites, igas 5 tabletti.

### **Müügiloa hoidja**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Madalmaad

**Tootja**

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**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

**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

**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



**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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.