

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inaqovi 35 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 306 mg laktos (i form av laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Röd, oval bikonvex tablett, 14 mm i diameter, slät på ena sidan och präglad med "H35" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inaqovi är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnosticerad akut myeloisk leukemi (AML) vilka inte kan få sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Inaqovi är 1 tablett en gång om dagen på dag 1–5 i varje 28-dagarscykel.

Cyklerna ska upprepas med 28 dagars mellanrum. Behandlingen ska fortsätta i minst 4 cykler, tills sjukdomen progredierar eller tills toxiciteten blir oacceptabel. Fullständigt eller partiellt behandlingssvar kan dröja längre än 4 cykler.

- Ersättning med intravenöst decitabinläkemedel under pågående cykel rekommenderas ej.
- Överväg premedicinering med vanlig antiemetisk behandling före varje dos, för att minimera illamående och kräkning (se avsnitt 4.4).
- Uppskjuten eller minskad dos ska övervägas för patienter som drabbas av hematologisk och icke-hematologisk toxicitet (se *Dosjusteringar*).

Missad eller uppräkt dos

- Om patienten missar en dos, inom 12 timmar från den tidpunkt då den brukar tas, måste patienten ta dosen så snart som möjligt och återgå till det normala dagliga doseringsschemat.
- Om patienten missar en dos med 12 timmar eller mer måste patienten vänta och ta den missade dosen påföljande dag på vanlig tid och sedan utöka doseringsperioden med en dag för varje missad dos för att nå upp i 5 dagsdoser per cykel.
- Om patienten kräks efter doseringen ska ingen ytterligare dos tas den dagen. Påföljande dos måste tas på vanlig tid och den normala dagliga doseringen återupptas utan att doseringsperioden förlängs.

Dosjusteringar

Hematologiska biverkningar

Påföljande cykel måste senareläggas om det absoluta neutrofilantalet (ANC) är lägre än $1,0 \times 10^9/l$ och trombocytantalet är lägre än $50 \times 10^9/l$ i frånvaro av aktiv sjukdom. Fullständigt blodstatus (CBC) ska övervakas tills ANC är $1,0 \times 10^9/l$ eller mer och trombocytantalet $50 \times 10^9/l$ eller mer.

Vid frånvaro av aktiv sjukdom:

- Vid hematologisk återhämtning (ANC på minst $1,0 \times 10^9/l$ och trombocytantal på minst $50 \times 10^9/l$) inom två veckor efter den sista behandlingscykeln ska behandlingen fortsätta med oförändrad dos.
- Vid utebliven hematologisk återhämtning (ANC på minst $1,0 \times 10^9/l$ och trombocytantal på minst $50 \times 10^9/l$) inom två veckor efter den sista behandlingscykeln
 - måste behandlingen senareläggas i upp till två veckor OCH
 - patienten måste återuppta behandlingen med minskad dos under dag 1–4. Ytterligare dosminskningar ska övervägas, i den ordning som framgår av tabell 1, om benmärgshämningen kvarstår efter dosminskning.
 - Under påföljande cykler ska dosen bibehållas eller ökas enligt klinisk indikation.

Vid aktiv sjukdom ska patienterna genomgå minst fyra behandlingscykler.

Tabell 1: Rekommenderade dosminskningar för benmärgshämning

Dosminskning	Dosering
första	1 tablett om dagen på dag 1–4
andra	1 tablett om dagen på dag 1–3
tredje	1 tablett om dagen på dag 1, 3 och 5

Stödande behandling ska ges vid kvarstående allvarlig neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.4).

Icke-hematologiska biverkningar

Påföljande behandlingscykler måste senareläggas vid dessa icke-hematologiska biverkningar och återupptas med oförändrad eller minskad dos sedan biverkningarna gått tillbaka:

- serumkreatinin på 2 mg/dl eller mer
- serumbilirubin på 2 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller mer
- alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) på 2 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller mer
- aktiv eller okontrollerad infektion.

Dosjusteringar vid alla andra biverkningar av grad 3 eller högre ska göras enligt lokala riktlinjer.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats. Om leverfunktionen försämras ska patienterna övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–59 ml/min/1,73 m²) måste övervakas på grund av risken för ökade biverkningar. Inaqovi har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CrCl 15–29 ml/min/1,73 m²) eller njursjukdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Inaqovi i den pediatriiska populationen (yngre än 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Inaqovi är avsett för oral användning. Tabletterna måste sväljas hela med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Patienten får inte äta mat 2 timmar före och 2 timmar efter behandlingen, för att undvika risken för minskad effekt (se avsnitt 4.5).

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller brytas, för att undvika kontakt med huden eller att den aktiva substansen kommer ut i luften.

Inaqovi är ett cytotoxiskt läkemedel. Rutiner för riktig hantering och kassering återfinns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Dödlig och allvarlig benmärgshämning kan förekomma i samband med behandlingen (se avsnitt 4.8).

Fullständigt blodstatus måste kontrolleras innan behandlingen sätts in, före varje cykel och på klinisk indikation, för att övervaka behandlingssvar och toxicitet. Tillväxtfaktorer och antiinfektiva behandlingar måste administreras som behandling eller profylax i lämpliga fall. Påföljande cykel måste senareläggas och återupptas med oförändrad eller minskad dos, enligt rekommendation (se avsnitt 4.2 och 4.8). Patienterna måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion och ges omedelbar behandling.

Neutropeni

Understödjande behandling omfattar administrering av antibiotikaproylax och/eller stöd av tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF) vid neutropeni, enligt lokala riktlinjer. För situationer där administreringen måste senareläggas, se avsnitt 4.2.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Fall av interstitiell lungsjukdom (ILD; inklusive lunginfiltrat, organiserande pneumoni och lungfibros) utan tecken på infektionsetiologi har rapporterats hos patienter som fått intravenöst decitabin. Patienter med plötsligt debuterande eller oförklarligt försämrade pulmonella symtom måste ges en omsorgsfull bedömning för att utesluta ILD. Vid bekräftad ILD måste lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet måste iaktas vid administrering av läkemedel till patienter med nedsatt leverfunktion och patienter som utvecklar tecken eller symtom på nedsatt leverfunktion. Leverfunktionstester måste utföras före behandlingsstarten, före varje behandlingscykel samt när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Användning till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion har inte studerats. Försiktighet måste iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Njurfunktionstester måste utföras före behandlingsstarten, före varje behandlingscykel samt när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjärtsjukdom

Patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller kliniskt instabil hjärtsjukdom i anamnesen var uteslutna från de kliniska studierna. Läkemedlets säkerhet och effekt hos dessa patienter har därför inte fastställts. Fall av kardiomyopati med hjärtsvikt, i vissa fall reversibel efter utsättning, dosminskning eller korrigerande behandling, har rapporterats efter marknadsintroduktionen för intravenöst decitabin (se avsnitt 4.8). Patienter, särskilt de med anamnes på hjärtsjukdom, ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt.

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidesyresyndrom) har rapporterats efter marknadsgodkännandet i samband med intravenöst decitabin (se avsnitt 4.8). Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Behandling med höga doser av intravenösa kortikosteroider samt hemodynamisk övervakning måste övervägas vid första symtom eller tecken som tyder på differentieringssyndrom. Behandlingen måste sättas ut tillfälligt tills symtomen går tillbaka, och försiktighet måste iaktas vid återinsättning.

Administrering av antiemetika

Illamående och kräkningar kan förekomma under behandlingen. Administrering av vanlig antiemetisk behandling före varje dos ska övervägas för att minimera illamående och kräkningar.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels inverkan på Inaqovi

Decitabin och cedazuridin utgör inte substrat för eller hämmare av cytokrom P450 (CYP450). Därför förväntas inga interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP.

Cytidineaminashämmare

Eftersom decitabin är ett substrat för enzymet cytidindeaminas (CDA), vilket metaboliserar decitabin till en inaktiv deaminerad form, ska andra läkemedel som hämmar CDA undvikas, eftersom samtidig administrering kan medföra ökad exponering för decitabin.

Inverkan av Inaqovi på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av cytidindeaminas

Cedazuridin är en hämmare av CDA och ökar därmed exponeringen för decitabin efter peroral administrering. Administrering av Inaqovi samtidigt med läkemedel som metaboliseras av CDA (till exempel cytarabin, gemcitabin eller azacitidin) kan medföra en ökad systemisk exponering med risk för ökad toxicitet från dessa läkemedel. Administrering av Inaqovi samtidigt med läkemedel som metaboliseras huvudsakligen av CDA ska undvikas.

Mat

Den totala exponeringen för decitabin har visats minska när decitabin administreras tillsammans med en fettrik och energirik måltid (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och preventivmedel till män och kvinnor

På grund av decitabinets gentoxiska potential (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med Inaqovi och under 6 månader efter avslutad behandling. Män ska använda effektiva preventivmedel och rådas att inte göra en kvinna gravid under behandlingen med Inaqovi och under 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Användning av decitabin och cedazuridin tillsammans med hormonella preventivmedel har inte studerats.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av decitabin och cedazuridin hos gravida kvinnor.

Utifrån resultat från toxicitetsstudier utförda på embryon och foster från djur (se avsnitt 5.3) kan Inaqovi vara fosterskadligt om det administreras till gravida kvinnor.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Inaqovi rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Alla fertila kvinnor ska genomgå graviditetstestning innan behandlingen påbörjas. Om Inaqovi används under graviditet, eller om patienten blir gravid vid behandling med detta läkemedel, ska patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om decitabin, cedazuridin eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Inaqovi är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata avseende effekten av decitabin och cedazuridin på fertiliteten. Toxicitet med avseende på testiklar och äggstockar, inklusive mutagenicitet, har iakttagits i toxicitetsstudier med upprepad dosering utförda på möss. På grund av risken för infertilitet till följd av behandlingen ska män söka rådgivning, angående bevarande av sperma, och fertila kvinnliga patienter söka rådgivning, beträffande nedfrysning av ägg, innan behandlingen sätts in. Ovanstående råd ska tas i beaktande före påbörjad behandling eller planerad graviditet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inaqovi har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att de kan uppleva biverkningar, exempelvis anemi, under behandlingen. Därför ska försiktighet iakttas vid framförande av fordon eller användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Inaqovi har utvärderats i en fas 3-studie (ASTX727-02-EU) där läkemedlet gavs till 80 patienter med AML. Nedan följer en redogörelse för den sammantagna säkerhetsprofilen för Inaqovi, vilken även återspeglar säkerhetsprofilen för intravenöst decitabin

Den vanligaste läkemedelsbiverkningen ($\geq 20\%$) inklusive grad ≥ 3 bland de 80 behandlade patienterna var trombocytopeni.

De vanligaste allvarliga biverkningarna ($\geq 20\%$) var febril neutropeni och pneumoni.

Dödsfall under pågående behandling inträffade hos 24 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna med dödlig utgång var bland andra pneumoni (8 %), sepsis (3 %) och blödning i det centrala nervsystemet i samband med trombocytopeni (3 %).

Permanent utsättning av läkemedlet förekom hos 14 % av de behandlade patienterna. Den vanligaste biverkning som ledde till permanent utsättning var pneumoni (5 %).

Behandlingsavbrott och dosminskningar förekom hos 48 % av patienterna. Den vanligaste biverkning som ledde till behandlingsavbrott och dosminskning var benmärgshämning, vilket förekom hos 19 % (n = 15) av patienterna (neutropeni [13 %, n = 10], febril neutropeni [5 %, n = 4] och trombocytopeni [3 %, n = 2]). Biverkningen pneumoni medförde behandlingsavbrott och dosminskning hos 5 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Den säkerhetsmässiga utvärderingen av biverkningar bygger till stora delar på erfarenheter av Dacogen till patienter med AML. Säkerheten för Inaqovi till vuxna patienter utvärderades inom en säkerhetspopulation som omfattade AML-patienter från en fas 3-studie (ASTX727-02-EU; N = 80).

Bland de 80 patienter som fick Inaqovi exponerades 38 % under 6 månader eller längre, medan 6 % exponerades i över 1 år.

I tabell 2 anges läkemedelsbiverkningar i samband med Inaqovi (N = 80) eller i samband med intravenöst decitabin förtecknade efter organsystem enligt MedDRA. Biverkningarna har rangordnats inom respektive organsystem med avseende på frekvens och ordnats efter avtagande allvarlighetsgrad. Frekvenserna för respektive biverkning indelas i följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar som observerats hos patienter med AML i samband med Inaqovi eller vid behandling med intravenöst decitabin

Organsystem enligt MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Samtliga CTCAE- grader		CTCAE-grad 3–4	
		%	Frekvens	%	Frekvens
Infektioner och infestationer	alla andra infektioner (virus, bakterier och svamp) ^b	50,0	mycket vanliga	25,0	mycket vanliga
	pneumoni ^c	23,8	mycket vanliga	18,8	mycket vanliga
	sepsis ^d	10,0	mycket vanliga	6,3	vanliga
	urinvägsinfektion ^e	17,5	mycket vanliga	2,5	vanliga
	sinuit (även svamporsakad ^f och bakteriell ^g)	2,5	vanliga	2,5	vanliga

Organsystem enligt MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Samtliga CTCAE-grader		CTCAE-grad 3–4	
		%	Frekvens	%	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	leukopeni ^h	81,3	mycket vanliga	67,5	mycket vanliga
	trombocytopeni ^{h,i}	73,8	mycket vanliga	67,5	mycket vanliga
	anemi ^h	67,5	mycket vanliga	60,0	mycket vanliga
	neutropeni ^{h,j}	41,8	mycket vanliga	41,8	mycket vanliga
	febril neutropeni	28,8	mycket vanliga	26,3	mycket vanliga
	pancytopeni ^k	ingen känd frekvens	mindre vanliga ^k	ingen känd frekvens	mindre vanliga ^k
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	differentieringssyndrom ^l	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	onormalt höga blodsockernivåer ^{h,m}	61,1	mycket vanliga	4,2	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk ⁿ	2,5	vanliga	ingen känd frekvens	vanliga ⁿ
Hjärtsjukdomar	kardiomyopati ^o	ingen känd frekvens	mindre vanliga	ingen känd frekvens	mindre vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	epistaxis ⁿ	6,3	vanliga	ingen känd frekvens	vanliga ⁿ
	interstitiell lungsjukdom ^l	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	stomatit ^p	10,0	mycket vanliga	1,3	vanliga
	illamående ^q	21,3	mycket vanliga	ingen känd frekvens	mindre vanliga ^q
	lös avföring ^r	13,8	mycket vanliga	ingen känd frekvens	vanliga ^r
	kräkningar ^r	12,5	mycket vanliga	ingen känd frekvens	vanliga ^r
	Neutropen kolit ^s	1,3	vanliga	1,3	vanliga

Organsystem enligt MedDRA	MedDRA-term ^a	AML (N = 80)			
		Samtliga CTCAE-grader		CTCAE-grad 3–4	
		%	Frekvens	%	Frekvens
Lever och gallvägar	förhöjt aspartataminotransferas ^{h,t}	30,6	mycket vanliga	2,8	vanliga
	förhöjt alaninaminotransferas ^{h,u}	28,8	mycket vanliga	2,7	vanliga
	förhöjt alkaliskt fosfatas ^{h,v}	43,7	mycket vanliga	0	ej relevant
	förhöjt bilirubin ^{h,w,q}	23,3	mycket vanliga	ingen känd frekvens	mindre vanliga ^f
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom) ^x	ingen känd frekvens	mindre vanliga ^x	ej relevant ^y	ej relevant ^y
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	pyrexia ^z	23,8	mycket vanliga	1,3	vanliga

^a Frekvenskategorin för respektive läkemedelsbiverkning baseras på CIOMS III-konventionen.

^b Grupperade termer inkluderar analabscess, anorektal infektion, bakteremi, cellulit, stafylokockcellulit, coronavirusinfektion, positivt coronavirusprov, enterokockbakteremi, virusenterokolit, erytem, Escherichiabakteremi, follikulit, furunkel, tandköttssvullnad, herpesvirusinfektion, infektion, Klebsiellabakteremi, nasal tilltäppning, nasofaryngit, oral kandidos, munherpes, orofaryngeal kandidos, extern otit, parodontit, svalginflammation, polyserosit, Pseudomonasbakteremi, stafylokockbakteremi, stafylokockinfektion, streptokockbakteremi, luftvägsinfektion, hudinfektion, tandabscess, tandinfektion, övre luftvägsinfektion och varicella zoster-virusinfektion.

^c Grupperade termer inkluderar bronkit och pneumoni.

^d Grupperade termer inkluderar sepsis, septisk chock, systemisk candidainfektion och urosepsis.

^e Grupperade termer inkluderar bakteriuri, cystit, dysuri, Escherichia-urinvägsinfektion, urinvägsinfektion och enterokock-urinvägsinfektion.

^f Grupperade termer inkluderar mögelsvampsinuit och svampsinuit.

^g Bakteriell sinuit observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, med däremot observerades sinuit (ospecificerad organism) i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen vanlig (3 %, 1 %).

^h Baserat på laboratorievärden.

ⁱ Trombocytopeni kan medföra blödning och blödningsreaktioner som kan leda till döden.

^j Minskat antal neutrofiler (n = 79)

^k Pancytopeni, inklusive fall med dödlig utgång, observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, men däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen mindre vanlig (< 1 %).

^l Differentieringssyndrom och interstitiell lungsjukdom observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, men däremot vid användning av intravenöst decitabin efter marknadsintroduktionen.

^m Onormalt höga blodsockernivåer (n = 72)

ⁿ Huvudvärk och epistaxis, grad 3–4, observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, med däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen vanlig (1 %, 2 %).

^o Kardiomyopati observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, med däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen mindre vanlig (< 1 %).

^p Grupperade termer inkluderar aftöst sår, glossit, besvär i munnen, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit, tungsår och tandvärk.

^q Illamående och förhöjt bilirubin, grad 3–4, observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, men däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen mindre vanlig (< 1 %).

^r Lös avföring och kräkningar, grad 3–4, observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, med däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin med frekvensen vanlig (2 %, 1 %).

- ^s Inflammation i cekum (även med dödlig utgång) observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, men däremot vid användning av intravenöst decitabin efter marknadsintroduktionen.
 - ^t förhöjt aspartataminotransferas (n = 72)
 - ^u förhöjt alaninaminotransferas (n = 73)
 - ^v förhöjt alkaliskt fosfatas (n = 71)
 - ^w förhöjt bilirubin (n = 73)
 - ^x Akut febril neutrofil dermatos observerades inte i den kliniska prövningen av Inaqovi, men däremot i kliniska prövningar med intravenöst decitabin (samtliga grader) med frekvensen mindre vanlig (< 1 %).
 - ^y Ej relevant (grad 3–4): Läkemedelsbiverkningar har inte observerats med vare sig Inaqovi eller intravenöst decitabin, varken i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktionen.
 - ^z Grupperade termer inkluderar frossa och pyrexia.
- CTCAE = allmänna terminologiska kriterier för biverkningar (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska läkemedelsbiverkningar

De vanligaste rapporterade behandlingsrelaterade hematologiska läkemedelsbiverkningarna inkluderade leukopeni, trombocytopeni, anemi, neutropeni och febril neutropeni. Dessa läkemedelsbiverkningar är manifestationer av benmärgshämning och kan uppträda som pancytopeni.

Allvarliga blödningsrelaterade läkemedelsbiverkningar, exempelvis gastrointestinal blödning och hjärnblödning i samband med allvarlig trombocytopeni, har rapporterats hos behandlade patienter. Blödning kan även förekomma i ögon, hud och slemhinnor (mun och anorektalområde).

Hematologiska biverkningar måste hanteras genom rutinövervakning av fullständigt blodstatus och genom att tidigt administrera stödjande behandling vid behov. Understödjande behandling omfattar administrering av antibiotikaproylax och/eller stöd av tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF) vid neutropeni liksom transfusioner vid anemi eller trombocytopeni, enligt lokala riktlinjer. För situationer där behandlingen måste senareläggas, se avsnitt 4.2.

Läkemedelsbiverkningar i form av infektioner och infestationer

Allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med potentiellt dödlig utgång, såsom septisk chock, sepsis, pneumoni och andra infektioner (virus, bakterier och svamp) rapporterades hos patienter som fått behandling.

Magtarmkanalen

Enterokolit, inklusive neutropen kolit, har rapporterats under behandling. Enterokolit kan leda till septiska komplikationer och kan vara förknippade med dödlig utgång.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Fall av interstitiell lungsjukdom (inklusive lunginfiltrat, organiserande pneumoni och lungfibros) utan tecken på infektionsetiologi har rapporterats hos patienter som fått intravenöst decitabin.

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidsyrasyndrom) har rapporterats hos patienter som fått intravenöst decitabin. Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång, och symtom och kliniska fynd inkluderar andnöd, lunginfiltrat, feber, hudutslag, lungödem, perifert ödem, hastig viktuppgång, vätskeutgjutning i lungsäcken, vätskeutgjutning i hjärtsäcken, hypotoni och nedsatt njurfunktion.

Differentieringssyndrom kan förekomma med eller utan samtidig leukocytos. Kapillärläckagesyndrom och koagulopati kan också förekomma (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda patientgrupper

Äldre

Av de 80 patienter som fått Inaqovi i kliniska studier var 39 % under 75 år och 61 % var 75 år eller äldre. Ingen övergripande skillnad vad gäller säkerhet eller effekt kunde observeras mellan patienter i åldrarna 75 år och äldre jämfört med yngre patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser kan medföra ökad benmärgshämning och neutropenirelaterade infektioner såsom pneumoni och sepsis.

Behandling

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av läkemedlet. Vid överdosering måste patienterna övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger, cytidindeaminshämmare; ATC-kod: L01BC58.

Verkningsmekanism

Decitabin är en hämmare av nukleosidmetabolismen och tros utöva sin antineoplastiska verkan efter fosforylering och direkt införlivande i DNA samt hämning av DNA-metyltransferas, vilket medför hypometylering av DNA och celldifferentiering och/eller apoptos. Decitabin-inducerad hypometylering hos neoplastiska celler kan återställa normal genfunktion som är avgörande för att styra cellernas differentiering och proliferation. Hos celler som delar sig hastigt kan decitabinets cytotoxicitet tillskrivas även bildningen av kovalenta addukter mellan DNA-metyltransferas och införlivandet av decitabin i DNA.

Cytidindeaminas (CDA) är ett enzym som ansvarar för nedbrytningen av cytidinnukleosider, inklusive cytidinanalogen decitabin. Höga nivåer av CDA i magtarmkanalen och levern bryter hastigt ned dessa nukleosider, vilket hindrar eller begränsar deras orala biotillgänglighet. Cedazuridin är en hämmare av CDA. Peroral administrering av cedazuridin tillsammans med decitabin ökar den systemiska exponeringen för decitabin genom hämning av decitabinets förstapassagemetabolism via CDA i tarm och lever.

Klinisk effekt och säkerhet

Inaqovi utvärderades i en öppen, randomiserad crossoverstudie i fas 3 med två cykler och två sekvenser (ASTX727-02-EU, NCT03306264), vilken omfattade vuxna patienter med AML *de novo* eller sekundär AML, enligt Världshälsoorganisationens (WHO) kriterier, som inte var lämpade för sedvanlig induktionsbehandling med cytostatika. Sammanlagt 89 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen få peroralt Inaqovi (35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin) i cykel 1 och därefter intravenöst decitabin (20 mg/m²) i cykel 2 (n = 44) eller i omvänd ordningsföljd (n = 45). Både Inaqovi och intravenöst decitabin administrerades en gång om dagen under dag 1–5 i den 28 dagar långa cykeln. Från och med cykel 3 fick samtliga patienter peroralt Inaqovi en gång om dagen under dag 1–5 i varje 28-dagarscykel fram tills sjukdomsprogression, dödsfall eller oacceptabel toxicitet. Två av de randomiserade patienterna fick inget studieläkemedel och femton fick behandling endast i cykel 1, 8 med Inaqovi och 7 med intravenöst decitabin.

Mediantiden för behandlingen var 5 månader (i intervallet 0 till 18 månader).

Demografi och sjukdomskaraktistik vid baslinjen framgår av tabell 3.

Tabell 3: Demografi och sjukdomskaraktistik vid baslinjen (fas 3)

Karakteristik	Fas 3 Inaqovi (N = 89)
Ålder (år)	
median (min, max)	78 (61; 92)
Kön (%)	
män	54 (60,7)
kvinnor	35 (39,3)
ECOG-funktionspoäng (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Sjukdomskategori (%)	
AML <i>de novo</i>	57 (64,0)
sekundär AML	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
annan föregående hematologisk sjukdom	7 (7,9)
behandlingsrelaterad AML	7 (7,9)
Tidigare behandling med hypometylerande läkemedel (%)	
tidigare behandling med azacitidin	2 (2,2)
Beroende av transfusion^a (%)	
beroende av transfusion av erythrocyter	37 (41,6)
beroende av transfusion av trombocyter	14 (15,7)

^a Definieras som ≥ 2 dokumenterat transfunderade enheter inom 56 dagar från den första dagen med studiebehandling.

AML = akut myeloisk leukemi; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MDS= myelodysplastiskt syndrom

Det primära utfallsmåttet för fas 3-studien var 5-dagars kumulativ AUC för decitabin jämfört med Inaqovi och intravenöst decitabin. Inaqovi uppnådde AUC_{0–24 h}-exponeringar motsvarande intravenös infusion av decitabin vid 20 mg/m² (se avsnitt 5.2).

Sekundära effektmått var bland andra fullständigt svar (CR) och graden av övergång från beroende av transfusion till oberoende av transfusion. Sammanfattande beskrivningar av effekt framgår av tabell 4.

Tabell 4: Effektergebnat för AML-patienter i studien ASTX727-02-EU (fas 3)

Effektmått	Inaqovi (N = 89)
fullständigt svar (%) [95 % KI]	21 [13,4; 31,3]
medianduration för fullständigt svar* – månader [95 % KI]	5,8 [3,3; NE]
mediantid till fullständigt svar – månader [intervall]	3,0 [1,8; 7,4]
total svarsfrekvens† (%) [95 % KI]	32 [22,0; 42,2]

* Från början av fullständigt svar fram till recidiv eller dödsfall

† Total svarsfrekvens (OR) innefattade patienter med ett bästa svar i form av CR, CRi eller PR

KI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar (*complete response*); NE = kan inte bedömas (*not evaluable*); OR = total svar (*overall response*); PR = partiellt svar (*partial response*)

En patient bedömdes vara oberoende av transfusioner om patienten inte fått transfusioner av vare sig erythrocyter eller trombocyter under ≥ 56 på varandra följande dagar efter behandlingens slut. Av de sammanlagt 41 patienter (av 87 behandlade patienter), som vid baslinjen var beroende av transfusioner av erythrocyter och/eller trombocyter, blev 14 (34 %) oberoende av transfusioner av erythrocyter eller trombocyter under en 56 dagar lång period efter baslinjen. Av de 46 patienter, som vid baslinjen var oberoende av transfusioner av både erythrocyter och trombocyter, var 12 (26 %) fortsatt oberoende av transfusioner av erythrocyter eller trombocyter under en 56 dagar lång period efter baslinjen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Inaqovi för en eller flera undergrupper av den pediatrika AML-populationen. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska (FK) parametrarna för decitabin och cedazuridin har studerats efter administrering av Inaqovi vid rekommenderade doser för patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS), kronisk myelomonocytär leukemi (CMML) och AML.

AUC-exponeringar av decitabin, motsvarande de som uppnåddes med intravenös infusion av decitabin vid 20 mg/m², uppnåddes med rekommenderad dos av Inaqovi under 5 dagar i följd. Det geometriska medelvärdet (GMR) av 5-dagars AUC_{0-24 h} för decitabin, jämfört med Inaqovi och intravenöst decitabin, var 99 % för patienter med MDS/CMML och 100 % för patienter med AML (90 % konfidensintervall [KI]; 93 % och 106 % för MDS/CMML, respektive 91 % och 109 % för AML).

Vid steady state (som uppnåddes vid den andra dosen) var de cirkulerande plasmakoncentrationerna i regel 1,8 respektive 1,1 gånger högre än plasmakoncentrationerna vid dag 1 för decitabin respektive cedazuridin.

Inom MDS-populationen (högsta antalet tillgängliga försökspersoner; data från AML var liknande) var genomsnittlig decitabinexponering (% variationskoefficient [CV]) AUC_{0-24 h} vid steady state 189 ng × h/ml (55 %) och C_{max} 145 ng/ml (55 %). Genomsnittlig AUC_{0-24 h} för cedazuridinexponering vid steady state (dag 2) var 3 290 ng × h/ml (45 %) och C_{max} 349 ng/ml (49 %).

Absorption

Mediantiden till maximal koncentration (t_{max}), efter peroral administrering av Inaqovi, var 3 timmar vid steady state (intervall: 0,5–7,9) för cedazuridin och 1 timme (intervall: 0,3–3) för decitabin. Vid samtidig administrering med cedazuridin ökade den orala biotillgängligheten för decitabin till att uppnå sådana systemiska AUC-exponeringar som iakttogs för intravenöst decitabin. Biotillgängligheten för cedazuridin var 20,7 % (intervall: 12,7–25,6 %).

I en crossover-studie av inverkan av föda, utförd på 16 patienter, ledde administreringen av läkemedlet tillsammans med en fettrik måltid med högt energiinnehåll till en minskning av den totala exponeringen (AUC) för decitabin med cirka 40 % och C_{max} med 54 %. Tid till maximal koncentration (t_{max}) för cedazuridin var något förlängd men dess systematiska exponering påverkades inte signifikant av måltiden.

Distribution

Decitabin

Decitabin *in vitro* är till cirka 5 % bundet till humana plasmaproteiner. Det geometriska medelvärdet (CV %) av den skenbara distributionsvolymen vid steady state är 417 l (54 %).

Cedazuridin

Cedazuridin är till cirka 35 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Det geometriska medelvärdet (CV %) av den skenbara distributionsvolymen för cedazuridin är 296 l (51 %).

Metabolism

Decitabin

Decitabin metaboliseras främst genom deaminering av cytidindeaminaser liksom fysiochemisk nedbrytning under fysiologiska förhållanden.

Cedazuridin

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för cedazuridin är omvandling till den egna epimeren genom fysiochemisk omvandling i samband med preabsorption i magtarmkanalen.

Eliminering

Decitabin

Efter en peroral engångsdos av Inaqovi var den genomsnittliga (CV %) terminala halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) för decitabin 1,2 timmar (23 %). Skenbar oral clearance (CL/F) var 197 l/h vid steady state. Den huvudsakliga elimineringsvägen för decitabin är metabolisk/nedbrytning. Metaboliter och nedbrytningsprodukter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Cedazuridin

Efter en peroral engångsdos av Inaqovi var genomsnittlig (CV %) $t_{1/2}$ för cedazuridin 6,3 timmar (18 %). Genomsnittlig (CV %) skenbar oral clearance (CL/F) var 25,6 l/h (159 %) vid steady state.

De två huvudsakliga elimineringsvägarna för cedazuridin är eliminering via njurarna i form av moderläkemedel samt genom omvandling till den egna epimeren (som därefter utsöndras via njurarna).

Efter en oral engångsdos på 100 mg radioaktivt märkt cedazuridin återfanns 46 % (17,1 % oförändrat) av den administrerade dosen i urin och 51 % återfanns i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

En i stort sett dosproportionell ökning av maximal koncentration (C_{max}) och AUC i doseringsintervallet observerades för decitabin i ett dosintervall på 20–40 mg i kombination med 100 mg cedazuridin.

Exponeringen för cedazuridin, i det utvärderade dosintervallet 40–100 mg en gång om dagen, var dosproportionell.

Särskilda patientgrupper

Ålder, kön, kroppsvikt och kroppsyta hade ingen kliniskt relevant inverkan på FK-parametrarna för decitabin eller cedazuridin efter dosering med Inaqovi.

Nedsatt njurfunktion

FK för decitabin och cedazuridin har inte undersökts genom regelrätta studier av patienter med nedsatt njurfunktion. I de kliniska studierna ingick patienter med normal njurfunktion (N = 65) liksom patienter med lätt (N = 129) och måttligt (N = 103) nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion ökar exponeringen av cedazuridin (eftersom njurarna är en viktig elimineringsväg för moderläkemedlet) och kan möjligen också öka exponeringen för decitabin (på grund av hämning av decitabinmetabolismen till följd av ökad exponering för cedazuridin). Decitabin metaboliseras huvudsakligen och utsöndras inte via njurarna som ett oförändrat läkemedel. Endast tre patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, och ingen patient med njursjukdom i slutstadiet, ingick i studierna. Se även avsnitt 4.2 och 4.4.

Nedsatt leverfunktion

FK för decitabin och cedazuridin har inte undersökts genom regelrätta studier av patienter med nedsatt leverfunktion. I de kliniska studierna ingick mycket få patienter med nedsatt leverfunktion. Någon större inverkan av nedsatt leverfunktion på decitabin eller cedazuridin förväntas inte eftersom cedazuridin inte metaboliseras i levern och decitabin metaboliseras av cytidindeaminas, som förekommer i ett flertal vävnader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet, mutagenes och försämring av fertiliteten

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts på decitabin, cedazuridin eller på kombinationen av de båda.

Decitabin befanns vara mutagent i studier *in vitro* och *in vivo*. Decitabin ökade mutationsfrekvensen i L5178Y-mus-lymfoceller och mutationer framkallades i en *Escherichia coli*-lac-I-transgen i DNA från kolon på decitabin-behandlade möss. Decitabin orsakade kromosomala rearrangemang hos fruktflugelarver.

Cedazuridin befanns vara mutagent i en omvänd bakteriell mutationsanalys (Ames-analys) och gentoxiskt i en kromosomavvikelsestudie *in vitro* på humana lymfocyter. Cedazuridin var negativt vid gentoxicitetsbedömning i tre studier *in vivo*, inklusive mikrokärntest på mus, Comet-analys och Pig-A-analys.

Fertilitetsstudier och toxicitetsstudier med upprepad dosering till djur uppvisade ogynnsamma utfall vad gäller reproduktiv funktion och fertilitet.

Hos hanmöss, som fått intraperitoneala injektioner av 0,15; 0,3 eller 0,45 mg/m² decitabin (cirka 0,3–1 % av den rekommenderade kliniska dosen) 3 gånger per vecka i 7 veckor, minskade testikelvikten och en avvikande histologi kunde iaktas liksom avsevärt minskade spermieantal vid doser om $\geq 0,3$ mg/m². Hos honor, som parats med hanar som doserats med $\geq 0,3$ mg/m² decitabin, minskade dräktighetsfrekvensen och preimplantationsförlusten ökade avsevärt.

Decitabin administrerades peroralt till hanrättor vid doserna 0,75; 2,5 eller 7,5 mg/kg/dag i cykler med 5 dagars dosering och 23 dagars uppehåll i sammanlagt 90 dagar. Låga vikter på testiklar och epididymis, avvikande histologi och minskat spermieantal observerades vid doser om $\geq 0,75$ mg/kg (cirka ≥ 3 gånger exponeringen hos patienter med den rekommenderade kliniska dosen, baserat på AUC).

Cedazuridin administrerades peroralt till han- och honmöss vid doser om 100, 300 eller 1 000 mg/kg/dag i cykler med 7 dagars dosering och 21 dagars uppehåll, i sammanlagt 91 dagar. Biverkningar, däribland avvikande histologi i testiklar, epididymis och äggstockar liksom minskat spermieantal, observerades vid dosen 1 000 mg/kg (cirka 108 gånger exponeringen hos patienter med den rekommenderade kliniska dosen). Dessa fynd ger belägg för reversibilitet efter 3 veckor utan dosering.

Teratogena effekter

Litteraturen ger stöd för att decitabin har karcinogen potential. Data från studier *in vitro* och *in vivo* ger tillräckliga belägg för att decitabin har en cytotoxisk potential. Data från litteraturen tyder också på att decitabin har biverkningar på alla delar av reproduktionscykeln, inklusive fertilitet, utveckling av embryo och foster samt utvecklingen efter födseln. Toxicitetsstudier med upprepad dosering i flera cykler till råttor och kanin indikerade att den primära toxiciteten utgjordes av benmärgshämning, inklusive effekter på benmärgen, vilken var reversibel efter utsättning av behandlingen. Toxicitet observerades även i magtarmkanalen, och hos handjur sågs testikelatrofi som inte gick tillbaka under de schemalagda återhämningsperioderna.

Vid administrering av decitabin till neonatala/juvenila rättor uppvisades en allmäntoxikologisk profil som var jämförbar med den hos äldre rättor. Kognitiv utveckling och fortplantningsförmåga var opåverkad vid behandling av neonatala/juvenila rättor vid sådana dosnivåer som inducerar benmärgshämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat
hypromellos (E464)
kroskarmellosnatrium (E466)
kolloidal vattenfri kiseldioxid
magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

polyvinylalkohol (E1203)
titandioxid (E171)
polyetylen glykol (E1521)
talk (E553b)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/PVC med laminerat torkmedel (kallformbar aluminium-plast i tre skikt).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering av Inaqovi filmdragerade tabletter

Inaqovi filmdragerade tabletter ska hanteras enligt riktlinjer för hantering av cytotoxiska läkemedel enligt gällande lokala rekommendationer och/eller föreskrifter.

Förutsatt att tablettens ytskikt är intakt finns ingen risk vid hantering av Inaqovi filmdragerade tabletter.

Inaqovi filmdragerade tabletter får inte krossas eller delas.

Kassering

Oanvänt läkemedel ska förstöras i enlighet med gällande lokala föreskrifter för kassering av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1756/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inaqovi 35 mg/100 mg filmdragerade tabletter
decitabin/cedazuridin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter
5 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Svälj tabletterna hela. Tugga, krossa eller dela inte tabletterna.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1756/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inaqovi 35 mg/100 mg tabletter
decitabine/cedazuridine

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Inaqovi 35 mg/100 mg filmdragerade tabletter decitabin/cedazuridin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Inaqovi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Inaqovi
3. Hur du tar Inaqovi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Inaqovi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Inaqovi är och vad det används för

Vad Inaqovi är

Inaqovi är ett läkemedel mot cancer. Det innehåller de aktiva substanserna decitabin och cedazuridin.

Vad Inaqovi används för

Inaqovi används ensamt för att behandla akut myeloisk leukemi (AML) hos vuxna, när behandling med cellgifter inte bedöms som lämpligt. Du kommer att få Inaqovi när du först blir diagnosticerad med AML.

AML är en form av cancer som påverkar en sorts vita blodkroppar som kallas myeloiska celler. Vid AML delar sig de myeloiska cellerna och förökar sig snabbt i benmärgen och blodet.

Hur Inaqovi fungerar

Inaqovi innehåller två aktiva substanser som fungerar på olika sätt. Decitabin fungerar genom att hindra cancercellernas tillväxt. Det dödar också cancerceller. Cedazuridin påverkar inte cancercellerna direkt, men det hindrar nedbrytningen av decitabin. Detta ökar den tillgängliga mängden decitabin i kroppen och hjälper därmed till att öka effekten av decitabin.

2. Vad du behöver veta innan du tar Inaqovi

Ta inte Inaqovi

- om du är allergisk mot decitabin eller cedazuridin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar (se avsnitt 2, *Amning*).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Inaqovi

- om du har problem med lungorna
- om du har problem med levern
- om du har problem med njurarna
- om du har problem med hjärtat.

Benmärgshämning och differentieringssyndrom

Inaqovi kan orsaka allvarlig benmärgshämning (ett tillstånd där benmärgen inte kan tillverka tillräckligt många blodkroppar) eller en allvarlig immunreaktion som kallas differentieringssyndrom. Båda kan vara dödliga.

Sök akutvård om du lägger märke till tecken och symtom (se avsnitt 4 för symtom).

Hjärt-kärlsjukdom

Tala med läkaren om du tidigare har haft hjärtproblem, så att du kan övervakas med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt.

Blodprover

Du behöver lämna blodprover under behandlingen. Detta sker innan du påbörjar behandlingen med Inaqovi, i början av varje behandlingscykel eller om du upptäcker tecken eller symtom på benmärgshämning. Proverna är till för att kontrollera

- att du har tillräckligt många blodkroppar
- att lever och njurar fungerar som de ska.

Läkaren kan ändra eller senarelägga doseringen av Inaqovi. Läkaren kan också ge dig läkemedel som hjälper till att förebygga infektioner.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 års ålder får inte ges Inaqovi. Detta läkemedel har inte studerats inom denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Inaqovi

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel innan du påbörjar behandlingen med Inaqovi. Inaqovi kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel, särskilt om du även tar följande läkemedel som behandling av

- cancer, exempelvis cytarabin, gemcitabin eller azacitidin.

Graviditet, preventivmedel, amning och fertilitet

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Du ska inte ta Inaqovi under graviditeten eftersom det kan skada det ofödda barnet. Om du kan bli gravid rekommenderas ett graviditetstest innan behandlingen med Inaqovi påbörjas.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida måste använda ett effektivt preventivmedel både under pågående behandling med Inaqovi och under sex månader efter den sista dosen av Inaqovi.

Män med kvinnlig partner som kan bli gravid måste använda ett effektivt preventivmedel både under pågående behandling med Inaqovi och under tre månader efter den sista dosen.

Tala med läkaren om vilka preventivmedel som är effektivast.

Amning

Amma inte under pågående behandling med Inaqovi. Det är nämligen inte känt om Inaqovi går över i bröstmjölken och om detta kan skada ditt barn.

Fertilitet hos män och kvinnor

Inaqovi kan påverka fertiliteten. Det är okänt om denna effekt på fertiliteten är bestående. Tala med läkaren innan du tar detta läkemedel, om du undrar över detta eller om du vill lagra dina spermier eller frysa ned dina ägg innan du påbörjar behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Inaqovi kan påverka din förmåga att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig trött eller yr efter att ha tagit Inaqovi ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du mår bättre.

Inaqovi innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Inaqovi

Detta läkemedel ordineras till dig av en läkare med erfarenhet av att använda läkemedel mot cancer. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 1 tablett en gång om dagen under behandlingscykelns första 5 dagar. Därefter följer 23 dagar då du inte tar läkemedlet. Varje behandlingscykel består av 28 dagar.

- Svälj tabletterna hela tillsammans med vatten vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Tugga, krossa eller dela inte tabletterna, för att undvika hudkontakt eller att läkemedelspulver kommer ut i luften.
- Eftersom läkemedlets effekt kan minska om Inaqovi tas tillsammans med mat, måste Inaqovi tas utan mat. Ta Inaqovi 2 timmar före eller 2 timmar efter måltid.

Vanligen tar du Inaqovi under minst 4 cykler. Läkaren tar regelbundna blodprover för att kontrollera hur väl du svarar på behandlingen. Läkaren kan senarelägga doseringen och ändra det totala antalet cykler, beroende på hur väl du svarar på behandlingen.

Om du kräks

Om du kräks efter att ha tagit en dos ska du inte ta någon ytterligare dos den dagen. Ta nästa dos på vanlig tid under följande dag.

Läkaren kan ordinera ytterligare läkemedel, som du tar före dosen av Inaqovi, för att motverka illamående och kräkningar under behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Inaqovi

Överdoserering kan leda till benmärgshämning, blodförgiftning eller lunginflammation (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Om du har tagit för stor mängd av Inaqovi ska du **söka akut läkarvård**.

Om du har glömt att ta Inaqovi

Om du missar en dos inom 12 timmar från den tidpunkt du brukar ta den, ska du ta den missade dosen så snart som möjligt och återgå till det normala dagliga doseringsschemat.

Om du missar en dos med 12 timmar eller mer ska du inte ta den missade dosen, utan ta nästa dos påföljande dag på vanlig tid. Utöka doseringsperioden med en dag för varje missad dos för att garantera att du når upp i totalt 5 dagsdoser per cykel.

Om du slutar att ta Inaqovi

Om du slutar att ta detta läkemedel kan det hända att cancer inte längre är under kontroll, och dina cancersymtom kan återkomma. Därför ska du sluta att ta detta läkemedel endast om läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om hur du ska ta detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

- **feber**, vilket kan vara tecken på en infektion till följd av låga halter av vita blodkroppar (**mycket vanliga** – kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- **bröstmärta eller andfåddhet (med eller utan feber eller hosta)**, vilka kan vara tecken på lunginflammation (**mycket vanliga** – kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) eller inflammerade lungor (interstitiell lungsjukdom; ingen känd frekvens).
- **blödning, även blod i avföringen, näsblod eller en benägenhet att lättare få blåmärken**, vilka kan vara tecken på ett lågt antal blodkroppar (blodplättar och röda blodkroppar; **vanliga** – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- **svårighet att röra sig, tala, förstå eller se; plötslig och svår huvudvärk, krampanfall, domningar eller svaghet i någon del av kroppen**, vilka kan vara tecken på blödning inuti huvudet (**vanliga** – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- **yrsel eller matthet, förvirring eller desorientering, svaghet, andnöd, minskad urinering, lös avföring, illamående eller kräkning, feber, frossa eller stark köldförnimmelse, fuktig eller svettig hud eller hosta**, vilka kan vara tecken och symtom på en infektion i blodet (blodförgiftning; **mycket vanliga** – kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).
- **feber, hosta, andningssvårigheter, hudutslag, minskad urinmängd, hypotoni (lågt blodtryck), svullnad i armar eller ben och hastig viktuppgång**, vilka kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion (differentieringssyndrom; ingen känd frekvens).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- urinvägsinfektion
- infektion orsakad av bakterier, virus eller svamp

- höga blodsockernivåer
- sår i munnen eller på tungan till följd av smärtsam inflammation i munslemhinnan
- lös avföring
- illamående och kräkningar
- förändrade levervärden (förhöjt ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat eller bilirubin).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- bihåleinflammation
- huvudvärk
- tarminflammation (neutropen kolit).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar
- plötslig feber med ett flertal röda eller blåaktiga smärtsamma förhöjningar på huden, vanligen på armar, ben, bål, ansikte eller hals ("akut febril neutrofil dermatos" eller "Sweets syndrom").
- hjärtmuskelsjukdom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Inaqovi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blisterremsan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är decitabin och cedazuridin. Varje filmdragerad tablett innehåller 35 mg decitabin och 100 mg cedazuridin.

- Övriga innehållsämnen är:
Inaqovi innehåller laktos och natrium, se avsnitt 2.

Tablettkärna

laktosmonohydrat, hypromellos (E464), kroskarmellosnatrium (E466), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), polyetylenglykol (E1521), talk (E553b), röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Inaqovi är röda, ovala bikonvexa tabletter, 14 mm i diameter, släta på ena sidan och präglade med ”H35” på andra sidan.

Läkemedlet levereras i blisterförpackningar av folie innehållande 5 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

Irland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.