

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 306 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rote, ovale, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 14 mm, auf einer Seite ohne Prägung und mit der Prägung „H35“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Anwendung von Krebstherapien verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Inaqovi beträgt 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus.

Die Zyklen sind alle 28 Tage zu wiederholen. Die Behandlung muss mindestens 4 Zyklen lang fortgesetzt werden, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität. Ein vollständiges oder teilweises Ansprechen kann länger als 4 Zyklen benötigen.

- Während eines Zyklus wird die Substitution mit einem intravenös verabreichten Decitabin-haltigen Arzneimittel nicht empfohlen.
- Eine Prämedikation mit den üblichen Antiemetika vor jeder Dosisgabe zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten, bei denen hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auftreten, ist eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis pro Zyklus in Betracht zu ziehen (siehe „Dosisanpassungen“).

Versäumte oder erbrochene Dosis

- Versäumt der Patient die Einnahme einer Dosis zum üblichen Zeitpunkt und bemerkt dies innerhalb von 12 Stunden, muss er die versäumte Dosis schnellstmöglich einnehmen und danach den normalen Zeitplan wieder aufnehmen.
- Wenn der Patient eine Dosis um 12 oder mehr Stunden versäumt, muss er warten und die versäumte Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit einnehmen und anschließend den Dosierungszeitraum für jede versäumte Dosis um einen Tag verlängern, um 5 Tagesdosen für jeden Zyklus zu erreichen.
- Erbricht sich ein Patient nach der Dosisaufnahme, darf an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Die anschließende Dosis muss zum üblichen Zeitpunkt eingenommen und das Einnahmeschema fortgesetzt werden, ohne dass der Einnahmezeitraum verlängert wird.

Dosisanpassungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Der nächste Zyklus muss aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ fallen, ohne dass eine aktive Erkrankung vorliegt. Das Differentialblutbild (Diff-BB) ist zu kontrollieren, bis die ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ betragen.

Wenn keine aktiven Erkrankungen vorliegen:

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus, ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.
- Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:
 - Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND
 - Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringering bestehen, sind weitere Dosisverringeringe gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen.
 - Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.

Patienten mit aktiver Erkrankung müssen mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisverringeringe bei Myelosuppression

| Dosisverringering | Dosis |
|--------------------------|---|
| Erste | 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 |
| Zweite | 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 3 |
| Dritte | 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1, 3 und 5 |

Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Auftreten der folgenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen müssen anschließende Behandlungszyklen aufgeschoben und nach Abklingen mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden:

- Kreatinin im Serum bei mindestens 2 mg/dl
- Bilirubin im Serum bei mindestens dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ONG)
- Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) bei mindestens dem 2-Fachen der ONG
- Aktive oder unkontrollierte Infektion

Dosisanpassungen bei allen anderen Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Im Fall einer Verschlechterung der Leberfunktion sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m²) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Wegen der Möglichkeit einer Zunahme und Verstärkung von Nebenwirkungen müssen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) überwacht werden. Inaqovi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) oder terminaler Nierenerkrankung (CrCl < 15 ml/min/1,73 m²) nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inaqovi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Inaqovi ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen jeden Tag zu etwa dem gleichen Zeitpunkt im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Es dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels keine Nahrungsmittel verzehrt werden, um ein mögliches Ausbleiben der Wirksamkeit zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Um Hautkontakt oder die Freisetzung der Wirkstoffe in die Luft zu verhindern, dürfen die Tabletten nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Inaqovi ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Hinweise zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Unter der Behandlung kann es zu schwerwiegender Myelosuppression, auch mit tödlichem Ausgang, kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Behandlungsbeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit muss ein Differentialblutbild zur Kontrolle des Ansprechens und der Toxizität erstellt werden. Bei Bedarf müssen Wachstumsfaktoren und antiinfektive Therapien zur Behandlung oder vorbeugend angewendet werden. Der anschließende Zyklus muss aufgeschoben und den Empfehlungen entsprechend mit der gleichen oder verringerten Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu überwachen und umgehend zu behandeln.

Neutropenie

Unterstützende Behandlungen beinhalten die prophylaktische Gabe von Antibiotika und/oder unterstützenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Anwendung aufgeschoben werden muss, siehe Abschnitt 4.2.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die intravenös Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet. Patienten mit akutem Einsetzen oder unerklärlicher Verschlechterung von Lungensymptomen müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Wird eine ILD bestätigt, muss eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung entwickeln, ist Vorsicht geboten. Leberfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ist Vorsicht geboten. Nierenfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kardiale Erkrankungen

Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder klinisch instabilen kardialen Erkrankungen in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurde über Fälle von Kardiomyopathie mit Herzdekompensation berichtet, die in einigen Fällen nach Behandlungsabbruch, Dosisverringering oder entsprechender Behandlung reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, insbesondere solche mit einer bekannten kardialen Erkrankung in der Anamnese, müssen auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden.

Differenzierungssyndrom

Nach Markteinführung von intravenös verabreichtem Decitabin wurden bei Patienten, die Decitabin erhielten, Fälle eines Differenzierungssyndroms (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Differenzierungssyndrom kann tödlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei ersten Symptomen oder Anzeichen eines Differenzierungssyndroms muss eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Kortikosteroiden und eine hämodynamische Überwachung in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung muss bis zum Abklingen der Symptome vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung ist Vorsicht geboten.

Anwendung von Antiemetika

Während der Behandlung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen sollte vor jeder Dosis die Anwendung einer Standardtherapie mit Antiemetika erwogen werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Inaqovi

Decitabin und Cedazuridin sind keine Substrate oder Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450). Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Cytidin-Desaminase-Inhibitoren

Da Decitabin ein Substrat des Enzyms Cytidin-Desaminase (CDA) ist, das Decitabin verstoffwechselt und in eine inaktive desaminierte Form überführt, sollten andere Arzneimittel, die CDA hemmen, vermieden werden, da die gemeinsame Anwendung zu einer erhöhten Exposition gegenüber Decitabin führen kann.

Wirkung von Inaqovi auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch Cytidin-Desaminase verstoffwechselt werden

Cedazuridin ist ein Inhibitor von CDA und erhöht somit nach oraler Gabe die Exposition gegenüber Decitabin. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi mit Arzneimitteln, die durch CDA verstoffwechselt

werden (d. h. Cytarabin, Gemcitabin, Azacitidin), kann zu erhöhter systemischer Exposition führen und die Toxizität dieser Arzneimittel möglicherweise verstärken. Die gemeinsame Anwendung von Inaqovi mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CDA verstoffwechselt werden, sollte vermieden werden.

Nahrung

Wurde Decitabin zusammen mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit angewendet, verringerte sich die Gesamtexposition gegenüber Decitabin nachweislich (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Decitabin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inaqovi und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Männer sollten zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Inaqovi und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Decitabin und Cedazuridin zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Decitabin und Cedazuridin bei Schwangeren vor.

Basierend auf den Ergebnissen aus embryo-fetalen, tierexperimentellen Studien zur Toxizität (siehe Abschnitt 5.3) kann Inaqovi möglicherweise den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Inaqovi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, sollte ein Schwangerschaftstest bei allen Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden. Falls Inaqovi während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fetus aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Decitabin, Cedazuridin oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Inaqovi ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Decitabin und Cedazuridin auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Mäusen toxische Wirkungen auf die Eierstöcke und Hoden, einschließlich Mutagenität, beobachtet. Aufgrund der Möglichkeit einer Zeugungsunfähigkeit oder Unfruchtbarkeit in der Folge einer Therapie sollten Männer vor dem Beginn der Behandlung eine

Beratung zur Spermakonservierung einholen und Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich zur Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen beraten lassen. Vor Behandlungsbeginn oder Schwangerschaftsplanung sind die oben aufgeführten Handlungsempfehlungen in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inaqovi hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Anämie auftreten könnten. Daher wird empfohlen, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Inaqovi wurde in einer Phase-3-Studie (ASTX727-02-EU) untersucht, in der 80 AML-Patienten das Arzneimittel erhielten. Das Gesamtsicherheitsprofil von Inaqovi wird nachfolgend beschrieben und beinhaltet auch das bekannte Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Decitabin.

Bei den 80 behandelten Patienten war die häufigste Nebenwirkung ($\geq 20\%$), einschließlich Schweregrad ≥ 3 , Thrombozytopenie.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren febrile Neutropenie und Pneumonie.

Während der Behandlung verstarben 24 % der Patienten. Die häufigsten zum Tod führenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (8 %), Sepsis (3 %) und Blutung des Zentralnervensystems im Zusammenhang mit Thrombozytopenie (3 %).

Zu einem permanenten Absetzen während der Behandlung kam es bei 14 % der Patienten. Die häufigste Nebenwirkung, die zum permanenten Absetzen führte, war Pneumonie (5 %).

Bei 48 % der Patienten kam es zur Unterbrechung der Behandlung und Dosisverringerungen. Die häufigste Nebenwirkung, die zur Unterbrechung der Behandlung und Dosisverringerung führte, war Myelosuppression, die bei 19 % der Patienten ($n = 15$) (Neutropenie [13 %, $n = 10$], febrile Neutropenie [5 %, $n = 4$] und Thrombozytopenie [3 %, $n = 2$]) auftrat. Die Nebenwirkung Pneumonie führte bei 5 % der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung und Dosisverringerung.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsbewertung der Nebenwirkungen basiert größtenteils auf der Erfahrung mit Dacogen bei AML-Patienten. Die Sicherheit von Inaqovi bei erwachsenen Patienten wurde in einer Sicherheitspopulation untersucht, die AML-Patienten aus einer Phase-3-Studie (ASTX727-02-EU, $N = 80$) mit einschloss.

Von den 80 Patienten, die Inaqovi erhielten, betrug die Exposition bei 38 % mindestens 6 Monate und bei 6 % mehr als 1 Jahr.

Tabelle 2 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die mit Inaqovi ($N = 80$) oder mit intravenös verabreichtem Decitabin im Zusammenhang stehen. Die Auflistung erfolgt gemäß den Systemorganklassen (SOC) der MedDRA. Innerhalb jeder SOC werden die Nebenwirkungen zuerst entsprechend ihrer Häufigkeit und danach mit abnehmendem Schweregrad angegeben. Die jeweilige Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig

(≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei AML-Patienten unter Inaqovi oder intravenös verabreichtem Decitabin beobachtet wurden

| SOC gemäß MedDRA | MedDRA-Begriff ^a | AML (N = 80) | | | |
|--|---|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | Alle CTCAE-Schweregrade | | CTCAE-Schweregrad 3 - 4 | |
| | | % | Häufigkeit | % | Häufigkeit |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Alle anderen Infektionen (viral, bakteriell, fungal) ^b | 50,0 | Sehr häufig | 25,0 | Sehr häufig |
| | Pneumonie ^c | 23,8 | Sehr häufig | 18,8 | Sehr häufig |
| | Sepsis ^d | 10,0 | Sehr häufig | 6,3 | Häufig |
| | Harnwegsinfektion ^e | 17,5 | Sehr häufig | 2,5 | Häufig |
| | Sinusitis (einschließlich fungal ^f und bakteriell ^g) | 2,5 | Häufig | 2,5 | Häufig |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Leukopenie ^h | 81,3 | Sehr häufig | 67,5 | Sehr häufig |
| | Thrombozytopenie ^{h,i} | 73,8 | Sehr häufig | 67,5 | Sehr häufig |
| | Anämie ^h | 67,5 | Sehr häufig | 60,0 | Sehr häufig |
| | Neutropenie ^{h,j} | 41,8 | Sehr häufig | 41,8 | Sehr häufig |
| | Febrile Neutropenie | 28,8 | Sehr häufig | 26,3 | Sehr häufig |
| | Panzytopenie ^k | Nicht bekannt | Gelegentlich ^k | Nicht bekannt | Gelegentlich ^k |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Differenzierungssyndrom ^l | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperglykämie ^{h,m} | 61,1 | Sehr häufig | 4,2 | Häufig |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen ⁿ | 2,5 | Häufig | Nicht bekannt | Häufig ⁿ |
| Herzerkrankungen | Kardiomyopathie ^o | Nicht bekannt | Gelegentlich | Nicht bekannt | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Epistaxis ⁿ | 6,3 | Häufig | Nicht bekannt | Häufig ⁿ |
| | Interstitielle Lungenerkrankung ^l | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Stomatitis ^p | 10,0 | Sehr häufig | 1,3 | Häufig |
| | Übelkeit ^q | 21,3 | Sehr häufig | Nicht bekannt | Gelegentlich ^q |
| | Diarrhoe ^r | 13,8 | Sehr häufig | Nicht bekannt | Häufig ^r |
| | Erbrechen ^r | 12,5 | Sehr häufig | Nicht bekannt | Häufig ^r |
| | Neutropene Kolitis ^s | 1,3 | Häufig | 1,3 | Häufig |

| SOC gemäß MedDRA | MedDRA-Begriff ^a | AML (N = 80) | | | |
|---|---|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | Alle CTCAE-Schweregrade | | CTCAE-Schweregrad 3 - 4 | |
| | | % | Häufigkeit | % | Häufigkeit |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Aspartataminotransferase erhöht ^{h,t} | 30,6 | Sehr häufig | 2,8 | Häufig |
| | Alaninaminotransferase erhöht ^{h,u} | 28,8 | Sehr häufig | 2,7 | Häufig |
| | Alkalische Phosphatase erhöht ^{h,v} | 43,7 | Sehr häufig | 0 | Nicht zutreffend |
| | Bilirubin erhöht ^{h,w,q} | 23,3 | Sehr häufig | Nicht bekannt | Gelegentlich ^f |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Dermatose, akute febrile neutrophile (Sweet-Syndrom) ^x | Nicht bekannt | Gelegentlich ^x | Nicht zutreffend ^y | Nicht zutreffend ^y |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber ^z | 23,8 | Sehr häufig | 1,3 | Häufig |

- ^a Die jeweilige Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung basiert auf der CIOMS-III-Konvention
- ^b Gruppierungsbegriffe beinhalten Analabszess, Anorektalinfection, Bakteriämie, Zellulitis, Zellulitis durch Staphylokokken, Coronavirus-Infektion, Coronavirus-Test positiv, Enterokokken-Bakteriämie, virale Enterokolitis, Erythem, Bakteriämie durch Escherichia, Follikulitis, Furunkel, Zahnfleischschwellung, Herpesvirus-Infektion, Infektion, Klebsiella-Bakteriämie, Nasenverstopfung, Nasopharyngitis, orale Candidose, oraler Herpes, Candidose des Oropharynx, Otitis externa, Parodontitis, Pharyngitis, Polyserositis, Pseudomonas-Bakteriämie, Staphylokokken-Bakteriämie, Staphylokokkeninfektion, Streptokokken-Bakteriämie, Atemwegsinfektion, Hautinfektion, Zahnabszess, Zahninfektion, Infektion der oberen Atemwege, Varizella zoster-Virusinfektion
- ^c Gruppierungsbegriffe beinhalten Bronchitis, Pneumonie
- ^d Gruppierungsbegriffe beinhalten Sepsis, septischer Schock, systemische Candidiasis, Urosepsis
- ^e Gruppierungsbegriffe beinhalten Bakteriurie, Zystitis, Dysurie, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Enterokokken
- ^f Gruppierungsbegriffe beinhalten Aspergillus-Sinusitis, Sinusitis durch Pilzbefall
- ^g Bakterielle Sinusitis wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch wurde in klinischen Studien mit i.v. Decitabin Sinusitis (mit nicht näher bestimmtem Organismus) häufig beobachtet (3 %, 1 %)
- ^h Auf Grundlage von Laborwerten
- ⁱ Thrombozytopenie kann zu Blutungen und hämorrhagischen Reaktionen mit möglichem tödlichem Ausgang führen
- ^j Neutrophile vermindert (n = 79)
- ^k Panzytopenie, einschließlich lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo es gelegentlich auftrat (< 1 %)
- ^l Differenzierungssyndrom und interstitielle Lungenerkrankung wurden in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch bei der Anwendung von i.v. Decitabin nach dessen Markteinführung
- ^m Hyperglykämie (n = 72)
- ⁿ Kopfschmerzen und Epistaxis vom Schweregrad 3 bis 4 wurden in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo sie häufig auftraten (1 % und 2 %)
- ^o Kardiomyopathie wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo es gelegentlich auftrat (< 1 %)
- ^p Gruppierungsbegriffe beinhalten aphthöses Ulkus, Glossitis, orale Beschwerden, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis, Zungengeschwür, Zahnschmerzen
- ^q Übelkeit und Bilirubin erhöht vom Schweregrad 3 bis 4 wurden in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo sie gelegentlich auftraten (< 1 %)

- ^r Diarrhoe und Erbrechen vom Schweregrad 3 bis 4 wurden in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo sie häufig auftraten (2 % und 1 %)
- ^s Typhlitis (einschließlich lebensbedrohliche Ereignisse) wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch bei der Anwendung von i.v. Decitabin nach dessen Markteinführung
- ^t Aspartataminotransferase erhöht (n = 72)
- ^u Alaninaminotransferase erhöht (n = 73)
- ^v Alkalische Phosphatase erhöht (n = 71)
- ^w Bilirubin erhöht (n = 73)
- ^x Akute febrile neutrophile Dermatose wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin (alle Schweregrade), wo sie gelegentlich auftrat (< 1 %)
- ^y Nicht zutreffend (Schweregrad 3 bis 4): Nebenwirkungen wurden sowohl in den klinischen Studien als auch nach Markteinführung weder unter Inaqovi noch i.v. Decitabin beobachtet
- ^z Gruppierungsbegriffe beinhalten Schüttelfrost und Fieber

CTCAE= *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten hämatologischen Nebenwirkungen in Verbindung mit der Behandlung umfassten Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und febrile Neutropenie. Diese Nebenwirkungen sind Manifestationen der Myelosuppression und können in Form einer Panzytopenie auftreten.

Schwerwiegende blutungsbedingte Nebenwirkungen wie Gastrointestinalblutung und Hirnblutung wurden im Zusammenhang mit einer schweren Thrombozytopenie bei behandelten Patienten berichtet. Blutungen können auch in den Augen, der Haut und den Schleimhäuten (Mund und anorektal) auftreten.

Hämatologische Nebenwirkungen müssen durch routinemäßige Überwachung des Differentialblutbildes und gegebenenfalls die frühzeitige Anwendung unterstützender Behandlungen kontrolliert werden. Unterstützende Behandlungen beinhalten die prophylaktische Gabe von Antibiotika und/oder unterstützenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie und Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Behandlung aufgeschoben werden soll, siehe Abschnitt 4.2.

Nebenwirkungen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwerwiegende, im Zusammenhang mit einer Infektion stehende Nebenwirkungen mit potenziell letalem Ausgang wie septischer Schock, Sepsis, Pneumonie und andere Infektionen (viral, bakteriell und fungal) wurden bei behandelten Patienten berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es wurden während der Behandlung Fälle von Enterokolitis, einschließlich neutropenischer Kolitis, berichtet. Eine Enterokolitis kann zu septischen Komplikationen führen und im Zusammenhang mit einem letalen Ausgang stehen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die intravenös Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet.

Differenzierungssyndrom

Bei Patienten, die intravenös Decitabin erhielten, wurden Fälle eines Differenzierungssyndroms (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet. Das Differenzierungssyndrom kann tödlich sein. Symptome und klinische Befunde umfassen Atemstörung, Lungeninfiltrate, Fieber, Ausschlag, Lungenödem, peripheres Ödem, schnelle Gewichtszunahme, Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung. Das Differenzierungssyndrom kann mit oder ohne begleitende Leukozytose auftreten. Kapillarlecksyndrom und Koagulopathie können auch auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 80 Patienten, die in klinischen Studien Inaqovi erhielten, waren 39 % jünger als 75 Jahre und 61 % waren 75 Jahre und älter. Zwischen Patienten im Alter von 75 Jahren und älter und jüngeren Patienten konnten hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit insgesamt keine Unterschiede beobachtet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung kann zu einer Zunahme von Myelosuppression und mit Neutropenie im Zusammenhang stehenden Infektionen wie Pneumonie und Sepsis führen.

Behandlung

Für das Arzneimittel ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga; Cytidin-Desaminase-Inhibitor; ATC-Code: L01BC58.

Wirkmechanismus

Decitabin ist ein Nukleosid mit hemmender Wirkung auf den Metabolismus, von dem ausgegangen wird, dass es seine antineoplastischen Wirkungen nach Phosphorylierung und direktem Einbau in die DNA und Hemmung der DNA-Methyltransferase ausübt, was zur Hypomethylierung der DNA und Zelldifferenzierung und/oder Apoptose führt. Die durch Decitabin induzierte Hypomethylierung in neoplastischen Zellen normalisiert möglicherweise die Funktion der Gene, die wichtig sind für die

Kontrolle der Zelldifferenzierung und -proliferation. In sich schnell teilenden Zellen ist die zytotoxische Wirkung von Decitabin möglicherweise auch auf die Bildung kovalenter Addukte zwischen der DNA-Methyltransferase und dem in die DNA eingebauten Decitabin zurückzuführen.

Das Enzym Cytidin-Desaminase (CDA) ist verantwortlich für den Abbau von Cytidin-Nukleosiden, darunter dem Cytidin-Analogon Decitabin. Hohe CDA-Spiegel im Gastrointestinaltrakt und der Leber führen zu einem raschen Abbau dieser Nukleoside und verhindern deren orale Bioverfügbarkeit oder schränken diese ein. Cedazuridin hemmt die CDA. Die orale Gabe von Cedazuridin zusammen mit Decitabin erhöht die systemische Exposition gegenüber Decitabin durch Inhibition des *First-Pass*-Metabolismus von Decitabin in Darm und Leber durch CDA.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Inaqovi wurde in einer unverblindeten, randomisierten, 2-phasigen Crossover-Phase 3-Studie (ASTX727-02-EU, NCT03306264) mit 2 Zyklen untersucht, die erwachsene Patienten mit *de novo* oder sekundärer AML einschloss (definiert gemäß Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO)), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie in Frage kamen. Insgesamt wurden 89 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Inaqovi (35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin) oral in Zyklus 1 und Decitabin (20 mg/m²) intravenös in Zyklus 2 (n = 44) oder in umgekehrter Reihenfolge (n = 45). Sowohl Inaqovi als auch intravenös verabreichtes Decitabin wurden einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 des 28-tägigen Zyklus verabreicht. Ab dem 3. Zyklus erhielten alle Patienten Inaqovi oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 28-tägigen Zyklus, bis Krankheitsprogression, Tod oder nicht akzeptable Toxizität eintraten. Zwei der randomisierten Patienten erhielten keine Studienbehandlung und fünfzehn wurden nur in Zyklus 1 behandelt: 8 erhielten Inaqovi und 7 intravenöses Decitabin.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 5 Monate (Bereich 0 bis 18 Monate).

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Demografische Merkmale und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn (Phase 3)

| Merkmal | Phase 3 Inaqovi (N = 89) |
|---|---|
| Alter (Jahre) | |
| Median (min;max) | 78 (61, 92) |
| Geschlecht (%) | |
| Männlich | 54 (60,7) |
| Weiblich | 35 (39,3) |
| <i>ECOG-Performance-Wert (%)</i> | |
| 0 | 36 (40,4) |
| 1 | 53 (59,6) |
| Krankheitskategorie (%) | |
| <i>de novo</i> AML | 57 (64,0) |
| Sekundäre AML | 32 (36,0) |
| MDS | 18 (20,2) |
| Andere frühere hämatologische Störung | 7 (7,9) |
| Therapie-bedingte AML | 7 (7,9) |
| Frühere HMA-Therapie (%) | |
| Frühere Gabe von Azacitidin | 2 (2,2) |
| Transfusionsabhängigkeit^a (%) | |

| Merkmal | Phase 3 Inaqovi (N = 89) |
|--|---|
| Transfusionsabhängigkeit RBK | 37 (41,6) |
| Transfusionsabhängigkeit Thrombozyten | 14 (15,7) |

^a Definiert als Dokumentation von ≥ 2 Transfusionseinheiten innerhalb von 56 Tagen des ersten Tages der Studienbehandlung.

AML = akute myeloische Leukämie; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HMA = hypomethylierende Substanz; MDS = myelodysplastisches Syndrom; RBK = rote Blutkörperchen.

Gemessen wurde der primäre Behandlungserfolg der Phase-3-Studie anhand des kumulativen AUC-Werts von Decitabin nach 5 Tagen unter Inaqovi bzw. intravenösem Decitabin. Unter Inaqovi war die AUC_{0-24 h}-Exposition vergleichbar mit der bei intravenöser Infusion von 20 mg/m² Decitabin (siehe Abschnitt 5.2).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten vollständiges Ansprechen (CR) und die Konversionsrate von Transfusionsabhängigkeit zu Transfusionsunabhängigkeit. Eine ausführliche Zusammenfassung der Wirksamkeit ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei AML-Patienten der Studie ASTX727-02-EU AML (Phase 3)

| Wirksamkeitsendpunkte | Inaqovi (N = 89) |
|---|-----------------------------|
| Komplettes Ansprechen (%) [95 %-KI] | 21 [13,4; 31,3] |
| Mediane Dauer des CR* - Monate [95 %-KI] | 5,8 [3,3; n.e.] |
| Mediane Zeit bis zum CR - Monate [Bereich] | 3,0 [1,8; 7,4] |
| Gesamtansprechen [†] (%) [95 %-KI] | 32 [22,0; 42,2] |

* Von Beginn des CR bis Rückfall oder Tod

[†] OR bezieht Patienten mit ein, deren bestes Ansprechverhalten CR, CRi und PR war

KI = Konfidenzintervall; CR = Komplettes Ansprechen; n.e. = nicht evaluierbar; OR = Gesamtansprechen; PR = partielles Ansprechen.

Ein Patient wurde als transfusionsunabhängig bezeichnet, wenn er nach der Behandlung an ≥ 56 aufeinanderfolgenden Tagen weder RBK- noch Thrombozyten-Transfusionen benötigte. Bei insgesamt 41 Patienten (von 87 behandelten Patienten), die zu Studienbeginn entweder RBK- und/oder Thrombozyten-Transfusionen benötigten, waren 14 (34 %) während eines 56-tägigen Zeitraums nach Studienbeginn nicht mehr auf RBK- oder Thrombozyten-Transfusionen angewiesen. Von den 46 Patienten, die zu Studienbeginn weder auf RBK- noch auf Thrombozyten-Transfusionen angewiesen waren, blieben 12 (26 %) während eines 56-tägigen Zeitraums nach Studienbeginn transfusionsunabhängig.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inaqovi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei AML gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Parameter von Decitabin und Cedazuridin wurden nach der Anwendung von Inaqovi in der empfohlenen Dosis bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS), chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) und AML untersucht.

Bei Gabe der empfohlenen Dosis von Inaqovi über 5 aufeinanderfolgende Tage zeigte Decitabin eine AUC-Exposition, die vergleichbar war mit der unter intravenösen Infusionen von 20 mg/m² Decitabin. Der geometrische Mittelwert (GMR) der Gesamt-AUC_{0-24 h} von Decitabin über 5 Tage hinweg betrug zwischen Inaqovi und intravenös verabreichtem Decitabin 99 % bei Patienten mit MDS/CMML und 100 % bei Patienten mit AML (90 % Konfidenzintervall [KI] 93 %, 106 % und 91 %, 109 % bei MDS/CMML bzw. AML).

Im *Steady state* (wird nach zweiter Dosis erreicht) waren die zirkulierenden Plasmakonzentrationen von Decitabin bzw. Cedazuridin typischerweise 1,8-mal bzw. 1,1-mal höher als die Plasmakonzentrationen an Tag 1.

In der MDS-Population (höchste Anzahl vorhandener Probanden; Daten zur AML waren vergleichbar) betrug die mittlere (prozentualer Abweichungskoeffizient [CV]) AUC_{0-24 h}-Exposition gegenüber Decitabin im *Steady state* 189 (55 %) ng × h/ml und C_{max} betrug 145 (55 %) ng/ml. Die mittlere AUC_{0-24 h}-Exposition gegenüber Cedazuridin im *Steady state* (Tag 2) betrug 3 290 (45 %) ng × h/ml und C_{max} betrug 349 (49 %) ng/ml.

Resorption

Nach oraler Anwendung von Inaqovi betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{max}) im *Steady state* bei Cedazuridin 3 Stunden (Bereich: 0,5 bis 7,9) und bei Decitabin 1 Stunde (Spanne: 0,3 bis 3). Die gemeinsame Anwendung mit Cedazuridin erhöhte die relative Bioverfügbarkeit von oralem Decitabin und führte zu systemischen AUC-Expositionen wie bei intravenös verabreichtem Decitabin. Die Bioverfügbarkeit von Cedazuridin betrug 20,7 % (Bereich: 12,7 % bis 25,6 %).

In einer Crossover-Studie mit 16 Patienten zur Auswirkung von Nahrung verringerte die Anwendung des Arzneimittels zusammen mit einer fettreichen, kalorienhaltigen Mahlzeit die Gesamtexposition (AUC) gegenüber Decitabin um ungefähr 40 % und C_{max} um 54 %. Es dauerte etwas länger, bis Cedazuridin die Maximalkonzentration (t_{max}) erreichte, aber die systemische Exposition wurde durch die Mahlzeit nicht signifikant beeinflusst.

Verteilung

Decitabin

In vitro sind etwa 5 % des Decitabins an menschliche Plasmaproteine gebunden. Der geometrische Mittelwert (CV%) des wahrnehmbaren Verteilungsvolumens im *Steady state* beträgt 417 l (54 %).

Cedazuridin

In vitro sind etwa 35 % des Cedazuridins an menschliche Plasmaproteine gebunden. Der geometrische Mittelwert (CV%) des wahrnehmbaren Verteilungsvolumens von Cedazuridin beträgt 296 l (51 %).

Biotransformation

Decitabin

Decitabin wird vorwiegend über durch Cytidin-Desaminasen vermittelte Desaminierung sowie unter physiologischen Bedingungen durch physiochemischen Abbau metabolisiert.

Cedazuridin

Der primäre metabolische Weg bei Cedazuridin besteht in der Umwandlung in dessen Epimer durch physiochemische Konversion bei der Präabsorption im Gastrointestinaltrakt.

Elimination

Decitabin

Nach einer oralen Einzeldosis Inaqovi betrug die mittlere (CV%) terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Decitabin 1,2 (23 %) Stunden. Die wahrnehmbare orale *Clearance* (CL/F) betrug im *Steady state* 197 l/h. Decitabin wird überwiegend durch Metabolisierung/Abbau eliminiert. Metabolite und Abbauprodukte werden vornehmlich renal ausgeschieden.

Cedazuridin

Nach einer oralen Einzeldosis Inaqovi betrug die mittlere (CV%) $t_{1/2}$ von Cedazuridin 6,3 (18 %) Stunden. Die mittlere (CV%) wahrnehmbare orale *Clearance* (CL/F) betrug im *Steady state* 25,6 l/h (159 %).

Die beiden wichtigsten Eliminationswege von Cedazuridin bestehen in der renalen Elimination der Muttersubstanz sowie der Umwandlung in dessen Epimer (welches dann renal ausgeschieden wird). Nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg radioaktiv markiertem Cedazuridin wurden 46 % (17,1 % unverändert) der gegebenen Dosis im Urin und 51 % in den Fäzes gefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Für Decitabin wurde über einen Dosisbereich von 20 mg bis 40 mg in Kombination mit 100 mg Cedazuridin über das gesamte Dosierungsintervall ein in etwa dosisproportionaler Anstieg der Maximalkonzentration (C_{max}) und der AUC beobachtet.

Die Exposition gegenüber Cedazuridin im untersuchten Dosisbereich von 40 mg bis 100 mg einmal täglich verhielt sich dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körperoberfläche zeigten bei der Gabe von Inaqovi keine klinisch relevante Wirkung auf die PK-Parameter von Decitabin oder Cedazuridin.

Nierenfunktionsstörung

Die PK von Decitabin und Cedazuridin wurde formal nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 65) sowie mit leichter (N = 129) und mittelschwerer (N = 103) Nierenfunktionsstörung nahmen an den klinischen Studien teil. Eine Nierenfunktionsstörung erhöht die Exposition gegenüber Cedazuridin (renale Elimination der Muttersubstanz ist ein wichtiger Eliminationsweg) und erhöht unter Umständen auch die Exposition gegenüber Decitabin (durch Hemmung der Decitabin-Metabolisierung aufgrund erhöhter Exposition gegenüber Cedazuridin). Decitabin wird überwiegend metabolisiert und nicht als unverändertes Arzneimittel renal ausgeschieden. In die Studien wurden lediglich drei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und kein Patient mit terminaler Nierenerkrankung aufgenommen. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4.

Leberfunktionsstörung

Die PK von Decitabin und Cedazuridin wurde formal nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. In die klinischen Studien wurden sehr wenige Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen. Große Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Decitabin oder Cedazuridin sind nicht zu erwarten, da Cedazuridin nicht in der Leber metabolisiert wird und Decitabin durch die Cytidin-Desaminase metabolisiert wird, welche in verschiedenen Geweben vorkommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität, Mutagenese und Einschränkung der Fertilität

Zu Decitabin, Cedazuridin oder deren Kombination wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigte Decitabin mutagene Eigenschaften. Decitabin erhöhte die Mutationsfrequenz bei L5178Y-Maus-Lymphom-Zellen und bei mit Decitabin behandelten Mäusen traten Mutationen in einem *Escherichia coli* lac-I-Transgen der Dickdarm-DNA auf. Decitabin verursachte chromosomale Umbauten bei Fruchtfliegenlarven.

Cedazuridin zeigte mutagene Eigenschaften im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) und war in einer *in vitro* durchgeführten chromosomalen Aberrationsstudie mit humanen Lymphozyten genotoxisch. In drei *In-vivo*-Studien zeigte Cedazuridin weder im Maus-Mikrokerntest, Comet-Assay noch im Pig-A-Assay genotoxische Eigenschaften.

Tierexperimentelle Studien zur Fertilität und Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten nachteilige Auswirkungen auf die Reproduktionsfunktion und Fertilität.

Männliche Mäuse, die 7 Wochen lang intraperitoneal Injektionen mit 0,15, 0,3 oder 0,45 mg/m² Decitabin (ungefähr 0,3 % bis 1 % der empfohlenen klinischen Dosis) 3-mal wöchentlich erhielten, zeigten bei Dosen $\geq 0,3$ mg/m² ein verringertes Hodengewicht, ungewöhnliche Histologie und signifikante Verringerungen der Spermienzahl. Bei Weibchen, die sich mit Männchen paarten, denen $\geq 0,3$ mg/m² Decitabin verabreicht worden war, verringerte sich die Schwangerschaftsrate und Präimplantationsverluste stiegen signifikant an.

Männlichen Ratten wurde Decitabin oral in Dosen von 0,75, 2,5 oder 7,5 mg/kg/Tag in 90-tägigen Behandlungszeiträumen verabreicht, bei denen jeweils auf eine 5-tägige Behandlung eine 23-tägige Behandlungspause folgte. Bei Dosen $\geq 0,75$ mg/kg (ungefähr ≥ 3 -Fache der Exposition bei Patienten bei der empfohlenen klinischen Dosis auf Grundlage der AUC) wurden niedriges Hoden- und Nebenhodengewicht, ungewöhnliche Histologie und Verringerung der Spermienzahl beobachtet.

Cedazuridin wurde männlichen und weiblichen Mäusen oral in Dosen von 100, 300 oder 1 000 mg/kg/Tag in 91-tägigen Behandlungszeiträumen verabreicht, bei denen jeweils auf eine 7-tägige Behandlung eine 21-tägige Behandlungspause folgte. Bei Dosen von 1 000 mg/kg (ungefähr das 108-Fache der Exposition bei Patienten bei der empfohlenen klinischen Dosis) wurden Nebenwirkungen wie ungewöhnliche Histologie der Hoden, Nebenhoden und Eierstöcke sowie verringerte Spermienzahl beobachtet. Diese Befunde zeigten Nachweise für eine Reversibilität, die 3 Wochen nach Beendigung der Dosisgabe einsetzte.

Teratogene Wirkungen

Evidenz aus der Literatur zeigt, dass Decitabin ein kanzerogenes Potenzial aufweist. Die verfügbaren Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien bieten ausreichende Nachweise dafür, dass Decitabin über ein genotoxisches Potenzial verfügt. Literaturdaten zeigen auch, dass Decitabin unerwünschte Wirkungen auf alle Aspekte des Reproduktionszyklus zeigt, einschließlich Fertilität, embryonale/fötale und postnatale Entwicklung. Toxizitätsstudien mit mehrfachen Behandlungszyklen und Mehrfach-Dosen an Ratten und Kaninchen zeigten, dass Myelosuppression, einschließlich Wirkungen auf das Knochenmark, die primäre Toxizität darstellte, die bei Beendigung der Behandlung reversibel war. Gastrointestinale Toxizität wurde ebenfalls beobachtet und bei männlichen Tieren testikuläre Atrophie, die sich innerhalb der vorgesehenen Erholungsphasen nicht zurückbildete.

Die Anwendung von Decitabin bei neugeborenen oder jungen Ratten zeigte ein vergleichbares generelles Toxizitätsprofil wie bei älteren Ratten. Die verhaltensneurologische Entwicklung und die Reproduktionskapazität wurden bei neugeborenen oder jungen Ratten, die mit Dosierungen behandelt wurden, die eine Myelosuppression verursachen, nicht beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Croscarmellose-Natrium (E466)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Filmtabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit laminiertem Trockenmittel (3-lagiger, kaltgeformter Aluminium-Kunststoff).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung der Inaqovi Filmtabletten

Die Handhabung der Inaqovi Filmtabletten sollte gemäß der Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel erfolgen unter Beachtung der aktuellen lokalen Empfehlungen und/oder Vorschriften.

Sofern der äußere Überzug der Tablette intakt ist, besteht kein Risiko beim Umgang mit Inaqovi Filmtabletten.

Inaqovi Filmtabletten dürfen nicht zerdrückt oder geteilt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden lokalen Bestimmungen zur Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu vernichten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1756/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten
Decitabin/Cedazuridin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
5 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Tabletten im Ganzen schlucken. Die Tabletten nicht zerkauen, zerdrücken oder zerbrechen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1756/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inaqovi 35 mg/100 mg Tabletten
Decitabine/Cedazuridine

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Decitabin/Cedazuridin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Inaqovi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inaqovi beachten?
3. Wie ist Inaqovi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Inaqovi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Inaqovi und wofür wird es angewendet?

Was ist Inaqovi?

Inaqovi ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen. Es enthält die Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin.

Wofür wird Inaqovi angewendet?

Inaqovi wird ohne weitere Arzneimittel zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen verwendet, wenn eine Chemotherapie als ungeeignet angesehen wird. Inaqovi wird Ihnen gegeben, wenn bei Ihnen erstmals eine AML diagnostiziert wird.

AML ist eine Krebserkrankung, die weiße Blutzellen namens Myeloidzellen angreift. Bei der AML vermehren sich und wachsen die Myeloidzellen im Knochenmark und Blut sehr schnell.

Wie wirkt Inaqovi?

Inaqovi enthält zwei Wirkstoffe, die unterschiedlich wirken. Decitabin wirkt, indem es das Wachstum der Krebszellen verhindert. Außerdem tötet es Krebszellen ab. Cedazuridin wirkt nicht direkt auf die Krebszellen, sondern verhindert den Abbau von Decitabin. Dies erhöht den Anteil von Decitabin im Körper und trägt so dazu bei, die Wirkungen von Decitabin zu verstärken.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inaqovi beachten?

Inaqovi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Decitabin oder Cedazuridin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen (siehe Abschnitt 2, Stillzeit).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inaqovi einnehmen, wenn Sie:

- Lungenprobleme haben
- Leberprobleme haben
- Nierenprobleme haben
- Herzprobleme haben.

Myelosuppression und „Differenzierungssyndrom“

Inaqovi kann eine schwerwiegende Myelosuppression (ein Zustand, bei dem das Knochenmark nicht ausreichend Blutzellen produziert) oder eine schwerwiegende Immunreaktion namens „Differenzierungssyndrom“ auslösen. Beides kann zum Tod führen.

Suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf, wenn Sie Anzeichen und Symptome bemerken (Symptome finden Sie in Abschnitt 4).

Herz-Kreislauf-Krankheit

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie früher Herzprobleme hatten, damit er Sie auf Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche untersuchen kann.

Blutuntersuchungen

Während der Behandlung wird Ihr Blut untersucht werden. Diese Untersuchungen werden vor Beginn der Behandlung mit Inaqovi und zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus stattfinden und auch dann, wenn Sie Anzeichen und Symptome einer Myelosuppression bemerken. Bei diesen Untersuchungen wird geprüft, ob:

- Sie genügend Blutzellen haben und
- Ihre Leber und Nieren normal funktionieren.

Ihr Arzt kann Ihre Inaqovi-Dosis ändern oder hinauszögern. Außerdem kann er Ihnen Arzneimittel verschreiben, die das Auftreten von Infektionen verhindern.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen kein Inaqovi erhalten. Die Anwendung dieses Arzneimittels wurde bei dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Inaqovi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie die Behandlung mit Inaqovi beginnen, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Inaqovi kann die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen, insbesondere wenn Sie zusätzlich die folgenden Arzneimittel zur Behandlung einnehmen:

- Krebserkrankung, wie etwa Cytarabin, Gemcitabin oder Azacitidin.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie dürfen Inaqovi während der Schwangerschaft nicht einnehmen, da es möglicherweise Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie schwanger werden können, wird empfohlen, dass Sie vor Beginn der Behandlung mit Inaqovi einen Schwangerschaftstest durchführen.

Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Inaqovi und für 6 Monate nach Einnahme der letzten Inaqovi-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer, deren Partnerinnen schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Inaqovi und für 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die zuverlässigsten Verhütungsmethoden.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Inaqovi nicht stillen. Der Grund dafür ist, dass nicht bekannt ist, ob Inaqovi in die Muttermilch übergeht und somit Ihrem Kind schaden könnte.

Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen

Inaqovi kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen. Es ist nicht bekannt, ob die Auswirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit von Dauer ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie Bedenken haben oder Sie Ihr Sperma konservieren oder Ihre Eizellen einfrieren lassen möchten, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inaqovi kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie sich nach der Einnahme von Inaqovi müde oder schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

Inaqovi enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie Inaqovi erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Inaqovi einzunehmen?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt verschrieben, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen hat. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich an den ersten 5 Tagen eines Behandlungszyklus. An den darauffolgenden 23 Tagen wird dieses Arzneimittel nicht eingenommen. Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage.

- Schlucken Sie die Tabletten jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit im Ganzen mit Wasser.

- Sie dürfen die Tabletten nicht zerkauen, zerdrücken oder zerbrechen, damit kein Hautkontakt stattfindet oder das pulverförmige Arzneimittel sich in der Luft verteilt.
- Da die Einnahme von Inaqovi mit einer Mahlzeit die Wirksamkeit des Arzneimittels verringern kann, muss Inaqovi ohne Nahrung eingenommen werden. Nehmen Sie Inaqovi 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit ein.

Normalerweise werden Sie Inaqovi mindestens 4 Behandlungszyklen lang einnehmen. Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig untersuchen, um zu prüfen, wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen. Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt Ihre Dosisgabe hinauszögern und die Gesamtzahl der Behandlungszyklen ändern.

Wenn Sie sich erbrechen

Wenn Sie sich nach Einnahme einer Dosis erbrechen, nehmen Sie an diesem Tag keine weitere Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis am darauffolgenden Tag zur üblichen Zeit ein.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen eventuell zusätzliche Arzneimittel, die Sie vor jeder Inaqovi-Dosis einnehmen müssen, um während der Behandlung Übelkeit und Erbrechen zu verhindern.

Wenn Sie eine größere Menge von Inaqovi eingenommen haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung kann zu Myelosuppression, Blutvergiftung oder Lungenentzündung führen (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Wenn Sie eine größere Menge von Inaqovi eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie **sofort medizinische Hilfe** auf.

Wenn Sie die Einnahme von Inaqovi vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis zum üblichen Zeitpunkt vergessen haben und dies innerhalb von 12 Stunden bemerken, sollten Sie die ausgelassene Dosis schnellstmöglich nachholen und den normalen täglichen Dosierungsplan wieder aufnehmen.

Wenn Sie den Zeitpunkt für die Einnahme einer Dosis um 12 oder mehr Stunden versäumt haben: Nehmen Sie keine Dosis ein und nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag zum gewohnten Zeitpunkt ein. Verlängern Sie den Einnahmezeitraum für jede ausgelassene Dosis um einen Tag. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie während jedem Behandlungszyklus an 5 Tagen Ihre Dosis eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Inaqovi abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann es sein, dass Ihre Krebserkrankung nicht mehr kontrolliert werden kann und dass die Symptome Ihrer Erkrankung erneut auftreten. Aus diesem Grund sollten Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur dann abbrechen, wenn Ihr Arzt es Ihnen sagt. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Fieber:** Dies kann ein Anzeichen einer Infektion sein, ausgelöst durch eine niedrige Anzahl von weißen Blutzellen (**sehr häufig** - kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Brustkorbschmerzen oder Kurzatmigkeit (mit oder ohne Fieber oder Husten):** Dies können Anzeichen einer Lungenentzündung (**sehr häufig** - kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

oder einer speziellen Entzündungen der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) (Häufigkeit nicht bekannt) sein.

- **Blutungen, einschließlich Blut im Stuhl, Nasenbluten oder häufigeres Auftreten von blauen Flecken:** Dies kann ein Anzeichen einer niedrigen Anzahl von Blutzellen (Blutplättchen und rote Blutzellen) sein (**häufig** - kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Schwierigkeiten beim Bewegen, Sprechen, Verstehen oder Sehen; plötzlich auftretende starke Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Taubheitsgefühl oder Schwäche in irgendeinem Körperbereich:** Dies können Anzeichen von Blutungen in Ihrem Kopf sein (**häufig** - kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Schwindel- oder Schwächegefühl, Verwirrtheit oder Orientierungsstörung, Schwäche, Atemlosigkeit, verringerte Harnausscheidung, Durchfall, Übelkeit/Erbrechen, Fieber, Frösteln oder Kältegefühl, klamme Haut oder Schwitzen oder Husten:** Dies können Anzeichen und Symptome einer Blutinfektion (Sepsis) sein (**sehr häufig** - kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Ausschlag, verringerte Urinmenge, niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwellung von Armen oder Beinen und schnelle Gewichtszunahme:** Dies können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion (Differenzierungssyndrom) sein (Häufigkeit nicht bekannt).

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion
- Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze
- hoher Blutzuckerspiegel
- Geschwüre im Mund oder an der Zunge aufgrund von schmerzhaften Entzündungen der Mundschleimhaut
- Durchfall
- Übelkeit und Erbrechen
- veränderte Werte bei Leberfunktionstests (erhöhte Werte von ALT, AST, alkalischer Phosphatase, Bilirubin)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Nasennebenhöhlen
- Kopfschmerzen
- Darmentzündung (neutropene Kolitis)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Absinken der Anzahl der roten Blutzellen, weißen Blutzellen und Blutplättchen
- plötzlich auftretendes Fieber mit mehreren roten oder bläulich-roten, erhabenen, schmerzhaften Hautflecken, üblicherweise auf Armen, Beinen, Rumpf, Gesicht oder Hals („akute febrile neutrophile Dermatose“ oder „Sweet-Syndrom“)
- Erkrankung des Herzmuskels

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Inaqovi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Inaqovi enthält

- Die Wirkstoffe sind: Decitabin und Cedazuridin. Jede Filmtablette enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Inaqovi enthält Lactose und Natrium, siehe Abschnitt 2.

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Croscarmellose-Natrium (E466), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E572).

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Inaqovi aussieht und Inhalt der Packung

Inaqovi sind rote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 14 mm, auf einer Seite ohne Prägung und auf der anderen Seite mit der Prägung „H35“.

Sie sind erhältlich in Folienblisterpackungen mit jeweils 5 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.