▼ 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-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

Inaqovi in Kombination mit Venetoclax wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie 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

Monotherapie

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“).

In Kombination mit Venetoclax

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. Ein Fortsetzen der Behandlung für mindestens 4 Zyklen wird empfohlen, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität.

- 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“).
- Bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden, kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) auftreten. Weitere Informationen entnehmen Sie den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax.

- Informationen zur Dosierung von Venetoclax finden Sie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax.

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 Dosiseinnahme, 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

Monotherapie

Hämatologische Nebenwirkungen

Der nächste Zyklus muss aufgeschoben werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $1,0 \times 10^9$/l und die Thrombozytenzahl unter 50×10^9/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 50×10^9/l betragen.

Wenn keine aktive Erkrankung vorliegt:

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9$/l und Thrombozytenzahl mindestens 50×10^9/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 50×10^9/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 Dosisverringerung bestehen, sind weitere Dosisverringerungen 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 Dosisverringerungen für Inaqovi bei Myelosuppression

Dosisverringerung	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.

In Kombination mit Venetoclax

Das Blutbild muss bis zum Abklingen der Zytopenien häufig kontrolliert werden. Anpassungen und Aussetzen der Dosis hängen bei Zytopenien vom Remissionsstatus ab. Tag 1 der Inaqovi-Behandlungszyklen sollte jeweils Tag 1 der Venetoclax-Anwendung entsprechen. In Zyklus 1 kann die Knochenmarksuntersuchung hinsichtlich Ansprechen bereits an Tag 22 durchgeführt werden. Bei ausbleibender Remission (Knochenmarkblasten < 5 %) sollte das Inaqovi-Dosierungsschema nicht verzögert werden.

Hämatologische Nebenwirkungen

Vor Beginn der Inaqovi-Behandlung und vor jedem Zyklus muss ein Differentialblutbild erstellt werden und es muss kontrolliert werden, bis sich die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl auf Grad 1 oder 2 gebessert hat (siehe Abschnitt 4.4).

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1,0 \times 10^9$/l und Thrombozytenzahl mindestens 50×10^9/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 × 10^9/l und Thrombozytenzahl mindestens 50 × 10^9/l) innerhalb von 2 Wochen nach erreichter Remission eintritt, muss die Behandlung mit Inaqovi um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden und eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Inaqovi pro Zyklus muss gemäß Tabelle 2 in Betracht gezogen werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi bei Nebenwirkungen

Dosisverringerung	Dosis
Erste	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 3
Zweite	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1, 3 und 5
Dritte	1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 und 3

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

Für Dosisanpassungen bei hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Ab Zyklus 3 gelten für Verringerungen der Inaqovi-Dosis bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen die Anweisungen in Tabelle 2.

Für Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

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 m^2) 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 m^2) überwacht werden. Inaqovi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2) oder terminaler Nierenerkrankung (CrCl < 15 ml/min/1,73 m^2) 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

Monotherapie und in Kombination mit Venetoclax

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, darf Inaqovi nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

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

In Kombination mit Venetoclax

Inaqovi darf nicht gleichzeitig mit Venetoclax eingenommen werden. Die Anwendung von Inaqovi und Venetoclax muss in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen, da Venetoclax zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden muss. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Venetoclax.

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.

Tumorlysesyndrom

Für Patienten, die Venetoclax einnehmen, sind aufgrund des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) die weitergehenden Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax zu beachten.

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 (CrCl < 30 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, Dosisverringerung 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 oder einer fettarmen, kalorienarmen Mahlzeit angewendet, verringerte sich die Gesamtexposition gegenüber Decitabin nachweislich (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

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 als Monotherapie einnahmen, und in einer Phase 1/2-Studie (ASTX727-07), in der 189 AML-Patienten Inaqovi in Kombination mit Venetoclax erhielten. Das Gesamtsicherheitsprofil von Inaqovi wird nachfolgend beschrieben und beinhaltet auch das bekannte Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Decitabin.

Bei den Patienten, die in den Studien ASTX727-02-EU und ASTX727-07 behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %), einschließlich Schweregrad ≥ 3, Thrombozytopenie (ASTX727-02-EU) und febrile Neutropenie (ASTX727-07).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren febrile Neutropenie, Sepsis 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 %).

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 der Phase-3-Studie (ASTX727-02-EU, N = 80) und der Phase-1/2-Studie mit Inaqovi in Kombination mit Venetoclax (ASTX727-07, N = 189) mit einschloss.

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei AML-Patienten mit Inaqovi-Monotherapie (N = 80) oder Kombinationstherapie mit Venetoclax (N = 189) beziehungsweise 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 (≥ 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 3: Nebenwirkungen, die bei AML-Patienten unter Inaqovi, Inaqovi in Kombination mit Venetoclax oder intravenös verabreichtem Decitabin beobachtet wurden

SOC gemäß MedDRA	MedDRA-Begriff[a]	AML-Monotherapie (N = 80), AML-Kombinationstherapie (N = 189) oder i.v. Decitabin	
		Alle CTCAE-Schweregrade Häufigkeit	CTCAE Schweregrad 3–4 Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle anderen Infektionen (viral, bakteriell, fungal)[b]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Pneumonie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Sepsis[c]	Sehr häufig	Häufig
	Harnwegsinfektion[d]	Sehr häufig	Häufig
	Sinusitis (einschließlich fungal und bakteriell [e])	Häufig[e]	Häufig[e]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie[f]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Thrombozytopenie[f,g]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie[f]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Neutropenie[f]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Febrile Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Panzytopenie[h]	Gelegentlich[h]	Gelegentlich[h]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Differenzierungssyndrom[i]	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie[f]	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
Herzerkrankungen	Kardiomyopathie[j]	Gelegentlich[j]	Gelegentlich[j]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Häufig	Häufig
	Interstitielle Lungenerkrankung	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis[k]	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Diarrhoe[l]	Sehr häufig	Häufig[l]
	Erbrechen[l]	Sehr häufig	Häufig[l]
	Neutropene Kolitis[m]	Häufig	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht[f]	Sehr häufig	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht[f]	Sehr häufig	Häufig

SOC gemäß MedDRA	MedDRA-Begriff[a]	AML-Monotherapie (N = 80), AML-Kombinationstherapie (N = 189) oder i.v. Decitabin	
		Alle CTCAE-Schweregrade Häufigkeit	CTCAE Schweregrad 3–4 Häufigkeit
	Alkalische Phosphatase erhöht[f]	Sehr häufig	Häufig
	Bilirubin erhöht[f]	Sehr häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)[n]	Gelegentlich[n]	Nicht zutreffend[o]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig

[a] Die jeweilige Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung basiert auf der CIOMS-III-Konvention
[b] Die am häufigsten beobachteten sind u. a Analabszess, Anorektalinfektion, Bakteriämie, Zellulitis, Herpesvirus-Infektion, Candidose, Hautinfektion, Varizella zoster-Virusinfektion
[c] Die am häufigsten beobachteten sind u. a. Sepsis, septischer Schock, systemische Candidiasis, Urosepsis
[d] Die am häufigsten beobachteten sind u. a. Bakteriurie, Zystitis, Harnwegsinfektion
[e] Bakterielle Sinusitis wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin wurde Sinusitis (mit nicht näher bestimmtem Organismus) häufig beobachtet
[f] Auf Grundlage von Laborwerten
[g] Thrombozytopenie kann zu Blutungen und hämorrhagischen Reaktionen mit möglichem tödlichem Ausgang führen
[h] 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
[i] Differenzierungssyndrom und interstitielle Lungenerkrankung wurden in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch bei der Anwendung von i.v. Decitabin nach dessen Markteinführung
[j] Kardiomyopathie wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch in klinischen Studien mit i.v. Decitabin, wo es gelegentlich auftrat
[k] Die am häufigsten beobachteten sind u. a. aphthöses Ulkus, Glossitis, Stomatitis, Zungengeschwür
[l] 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
[m] Typhlitis (einschließlich lebensbedrohliche Ereignisse) wurde in der klinischen Studie mit Inaqovi nicht beobachtet, jedoch bei der Anwendung von i.v. Decitabin nach dessen Markteinführung
[n] 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
[o] 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

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 Patienten, die in klinischen Phase-3- und Phase-1/2-Studien Inaqovi erhielten, waren 39 % und 28 % jünger als 75 Jahre und 61 % und 72 % 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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

Monotherapie

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-Induktionschemotherapie 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/m^2) 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 Krankheitsprogres-

sion, 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 4 aufgeführt.

Tabelle 4: 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)
ECOG-Performance-Wert (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Krankheitskategorie (%)	
de novo 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] (%)	
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 $AUC_{0\text{-}24\ h}$-Exposition vergleichbar mit der bei intravenöser Infusion von 20 mg/m^2 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 5 aufgeführt.

Tabelle 5: 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.

In Kombination mit Venetoclax

Inaqovi in Kombination mit Venetoclax wurde in Phase 2 Teil B der Studie ASTX727-07, einer einarmigen, unverblindeten, Interventionsstudie untersucht, die 101 behandelte erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML umfasste, die mindestens 75 Jah-

re alt waren oder Komorbiditäten aufwiesen, die die Anwendung einer intensiven Induktionschemotherapie im Hinblick auf mindestens eines der folgenden Kriterien ausschlossen: ECOG Performance-Status von 2 bis 3 bei Baseline, schwere Herzerkrankung oder pulmonale Komorbidität, mittelschwere Leberfunktionsstörung, CrCl ≥ 30 ml/min bis < 45 ml/min oder andere Komorbidität.

Die Patienten erhielten Inaqovi einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 eines jeden Zyklus und Venetoclax einmal täglich wie folgt: 100 mg an Tag 1 von Zyklus 1, 200 mg an Tag 2 von Zyklus 1, 400 mg an Tag 3 bis 28 von Zyklus 1 und ab Zyklus 2 400 mg an Tag 1 bis 28 in jedem 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität.

Knochenmarkuntersuchungen wurden mit minimalen Ausnahmen innerhalb eines 7-tägigen Zeitfensters vor und einschließlich Tag 1 eines Behandlungszyklus durchgeführt, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen und Anhaltspunkte für die Dosierung während der Studienbehandlung zu erhalten. Bei Patienten, bei denen eine Remission festgestellt wurde, waren eine Dosisverzögerung und/oder Dosisverringerung bei einer Neutropenie oder Thrombozytopenie von Grad 4 sowie bei nicht-hämatologischen Toxizitäten von Grad 3 oder 4 zulässig.

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Demografische Merkmale und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn für die Studie ASTX727-07 Teil B

Merkmal	INAQOVI+VEN N = 101
Alter (Jahre)	
Median (min., max.)	78 (63; 88)
Geschlecht (%)	
Männlich	60
Weiblich	40
***ECOG-Performance*-Score (%)**	
0–1	78
2	19
3	3
Diagnose, n (%)	
AML mit rezidivierenden genetischen Anomalien	14 (13,9)
AML mit Myelodysplasie-bedingten Veränderungen	57 (56,4)
AML, therapiebedingt	7 (6,9)
AML, nicht anderweitig klassifiziert	23 (22,8)

Der primäre Endpunkt in Phase 2 Teil B war komplettes Ansprechen (CR) nach Beurteilung des Prüfarztes. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,2 Monate (Bereich: 0,3 bis 17,5 Monate). Die mediane Behandlungsdauer betrug für Inaqovi 5,5 Monate (Bereich: 0,2 bis 17,2 Monate) und für Venetoclax 5,5 Monate (Bereich: 0,2 bis 17,2 Monate).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse bei AML-Patienten (Studie ASTX727-07 Teil B)

Wirksamkeitsendpunkte	INAQOVI+VEN (N = 101)
Ansprechrate CR, n (%) (95-%-KI)*	47 (46,5) (36,5; 56,7)
Dauer des Ansprechens†‡ Mediane DoR (CR), (Monate) (95-%-KI)	 NR (NR, NR)
Zeit bis zum Ansprechen gemäß Beurteilung durch Prüfärzte (alle Responder) Zeit bis zum Ansprechen (Monate) Median Min., Max.	**CR** **(N = 47)** 2,37 0,7, 15,3

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; DoR = Dauer des Ansprechens; NR = nicht erreicht
CR wurde auf der Grundlage der Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) 2017 beurteilt (Döhner et al. 2017)
* Geschätzt mittels Clopper-Pearson-Methode
† Definiert als die Zeit vom ersten CR bis zu Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat
‡ Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode

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/m^2 Decitabin. Der geometrische Mittelwert (GMR) der Gesamt-$AUC_{0\text{-}24\,h}$ 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]) $AUC_{0\text{-}24\,h}$-Exposition gegenüber Decitabin im *Steady state* 189 (55 %) ng × h/ml und C_{max} betrug 145 (55 %) ng/ml. Die mittlere $AUC_{0\text{-}24\,h}$-Exposition gegenüber Cedazuridin im *Steady state* (Tag 2) betrug 3 290 (45 %) ng × h/ml und C_{max} betrug 349 (49 %) ng/ml.

Die Decitabin-Expositionen bei gleichzeitiger Anwendung von Inaqovi mit Venetoclax (Studie ASTX727-07) waren vergleichbar mit jenen bei Inaqovi-Monotherapie.

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 %).

Die systemische Cedazuridin-Exposition wurde durch Nahrungsmittel nicht signifikant beeinflusst. Hochkalorische/fettreiche Mahlzeiten reduzierten die Decitabin-$AUC_{0\text{-}24}$ um 50 % und die C_{max} um 70 %; kalorienarme/fettarme Mahlzeiten reduzierten die $AUC_{0\text{-}24}$ um 40 % und die C_{max} um 45 %. Daher sollte Inaqovi auf nüchternen Magen eingenommen werden, ohne Nahrungsaufnahme 2 Stunden vor und nach der Einnahme der Inaqovi-Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

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 ($t_{½}$) 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%) $t_{½}$ 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/m^2 Decitabin (ungefähr 0,3 % bis 1 % der empfohlenen klinischen Dosis) 3-mal wöchentlich erhielten, zeigten bei Dosen ≥ 0.3 mg/m^2 ein verringertes Hodengewicht, ungewöhnliche Histologie und signifikante Verringerungen der Spermienzahl. Bei Weibchen, die sich mit Männchen paarten, denen ≥ 0.3 mg/m^2 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 ≥ 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

5 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 (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: 15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Otsuka Pharma GmbH
Europa-Allee 52
60327 Frankfurt am Main
Telefon: (069) 170086-0
Telefax: (069) 170086-50
Medical Information
Telefon: 0800-72 39 812
E-Mail: Otsuka.medinfo@otsuka.de

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