

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de decitabina (decitabine) y 100 mg de cedazuridina (cedazuridine).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 306 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de color rojo, ovalado, biconvexo, de 14 mm de diámetro, liso por una cara y con la inscripción «H35» grabada por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inaqovi está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a la quimioterapia de inducción estándar.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Inaqovi es de 1 comprimido una vez al día en los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días.

Los ciclos deben repetirse cada 28 días. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 4 ciclos hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Una respuesta completa o parcial puede tardar más de 4 ciclos.

- No se recomienda la sustitución con un producto de decitabina intravenosa dentro de un ciclo.

- Se debe considerar la premedicación con un tratamiento antiemético estándar antes de cada dosis para minimizar las náuseas y los vómitos (ver sección 4.4).
- Se debe considerar un retraso o una reducción de la dosis por ciclo en los pacientes que experimenten toxicidades hematológicas y no hematológicas (ver «Ajustes de la dosis»).

Dosis omitida o vomitada

- Si el paciente se salta una dosis y han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual a la que toma la medicación, debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y continuar con la pauta posológica normal diaria.
- Si el paciente se salta una dosis y han transcurrido 12 horas o más, debe esperar y tomar la dosis omitida al día siguiente a la hora habitual. A continuación, debe extender el periodo de administración de la dosis en un día por cada dosis omitida para completar un total de 5 dosis diarias para cada ciclo.
- Si el paciente vomita tras la administración de la dosis, no se debe tomar otra dosis ese mismo día. La siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual y continuar con la administración diaria normal, sin extender el periodo de administración de la dosis.

Ajustes de la dosis

Reacciones adversas hematológicas

El siguiente ciclo se debe retrasar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es inferior a $1,0 \times 10^9/l$ y las plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$ en ausencia de enfermedad activa. El hemograma completo se debe monitorizar hasta que el RAN sea de $1,0 \times 10^9/l$ o superior y las plaquetas sean de $50 \times 10^9/l$ o más.

En ausencia de enfermedad activa:

- Si se produce una recuperación hematológica (RAN de al menos $1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas de al menos $50 \times 10^9/l$) dentro del plazo de 2 semanas desde el último ciclo de tratamiento, se debe continuar el tratamiento con la misma dosis.
- Si no se produce una recuperación hematológica (RAN de al menos $1,0 \times 10^9/l$ y plaquetas de al menos $50 \times 10^9/l$) dentro del plazo de 2 semanas desde el último ciclo de tratamiento:
 - El tratamiento se debe retrasar hasta 2 semanas adicionales
 - El paciente debe reanudar el tratamiento con una dosis reducida los días 1 a 4. Se deben considerar más reducciones de dosis en el orden indicado en la Tabla 1 si la mielosupresión persiste después de una reducción de dosis.
 - La dosis se debe mantener o aumentar en los ciclos posteriores según esté clínicamente indicado.

El tratamiento se debe administrar a los pacientes con enfermedad activa durante al menos 4 ciclos.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas para la mielosupresión

Reducción de dosis	Dosis
Primera	1 comprimido una vez al día en los días 1 a 4
Segunda	1 comprimido una vez al día en los días 1 a 3
Tercera	1 comprimido una vez al día en los días 1, 3 y 5

La neutropenia grave persistente y la neutropenia febril deben ser tratadas con tratamiento de apoyo (ver sección 4.4).

Reacciones adversas no hematológicas

Los ciclos de tratamiento posteriores deben retrasarse si se observan las siguientes reacciones adversas no hematológicas y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida una vez resueltas:

- Creatinina sérica a 2 mg/dl o superior.
- Bilirrubina sérica 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o superior.
- Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 2 veces el LSN o superior.
- Infección activa o no controlada.

Los ajustes de dosis para todas las demás reacciones adversas de grado 3 o superior deben seguir las directrices del centro.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Si se produce un empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser estrechamente vigilados (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina $[CrCl] \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Debido al potencial aumento de las reacciones adversas, se debe supervisar a los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCl$ de 30 a 59 ml/min/1,73 m²). Inaqovi no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl$ de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal ($CrCl < 15$ ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inaqovi en la población pediátrica (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Inaqovi es para uso oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben consumir alimentos 2 horas antes ni 2 horas después de tomar el tratamiento para evitar el riesgo de falta de eficacia (ver sección 4.5).

Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir para evitar el contacto con la piel o la liberación del principio activo en el aire.

Inaqovi es un medicamento citotóxico. Para conocer los procedimientos de manipulación y eliminación adecuados, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

La administración de este tratamiento puede causar mielosupresión grave y mortal (ver sección 4.8).

Se debe obtener un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento, antes de cada ciclo y según esté clínicamente indicado para monitorizar la respuesta y la toxicidad. Se deben administrar factores de crecimiento y tratamientos antiinfecciosos para el tratamiento o la profilaxis según corresponda. El siguiente ciclo de tratamiento se debe retrasar y reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida según esté recomendado (ver las secciones 4.2 y 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y ser tratados con prontitud.

Neutropenia

En caso de neutropenia, los tratamientos de apoyo comprenden la administración de antibióticos profilácticos o apoyo con factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF), de acuerdo con las directrices del centro. Para consultar las situaciones en las que debe retrasarse la administración, ver sección 4.2.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluidos infiltrados pulmonares, neumonía organizativa y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina intravenosa. Los pacientes con un inicio brusco o empeoramiento sin causa aparente de los síntomas pulmonares deben ser evaluados cuidadosamente para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución durante la administración del medicamento a pacientes con insuficiencia hepática y a pacientes que presenten signos o síntomas de insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas funcionales hepáticas antes del inicio del tratamiento, antes del inicio de cada ciclo del tratamiento y según esté clínicamente indicado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución durante la administración del medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/minuto). Se deben realizar pruebas funcionales renales antes del inicio del tratamiento, antes del inicio de cada ciclo del tratamiento y según esté clínicamente indicado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Enfermedad cardíaca

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o de cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y, por tanto, no se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en estos pacientes. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de miocardiopatía con descompensación cardíaca tras la administración de decitabina intravenosa, en algunos casos reversibles tras la suspensión del tratamiento, la reducción de la dosis o la administración de un tratamiento corrector (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes, especialmente a aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca, para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) durante el periodo posterior a la comercialización tras la administración de decitabina intravenosa (ver sección 4.8). El síndrome de diferenciación puede ser mortal (ver sección 4.8). Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides por vía intravenosa y monitorización hemodinámica en cuanto aparezcan los primeros síntomas y signos indicativos de síndrome de diferenciación. El tratamiento se debe interrumpir temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan, y si se reanuda, se recomienda precaución.

Administración de antieméticos

Durante el tratamiento pueden aparecer náuseas y vómitos. Se debe considerar la administración de un tratamiento antiemético estándar antes de cada dosis para minimizar las náuseas y los vómitos.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Inaqovi

La decitabina y la cedazuridina no son sustratos ni inhibidores del citocromo P450 (CYP450); por lo tanto, no se esperan interacciones con los inhibidores o inductores del CYP.

Inhibidores de la citidina desaminasa

Debido a que la decitabina es un sustrato de la enzima citidina desaminasa (CDA), que metaboliza la decitabina dando como resultado una forma desaminada inactiva, se deben evitar otros medicamentos que inhiban la CDA, ya que la administración conjunta puede producir una mayor exposición a la decitabina.

Efecto de Inaqovi sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la citidina desaminasa

La cedazuridina es un inhibidor de la CDA y, por lo tanto, aumenta la exposición de decitabina después de la administración oral. La administración concomitante de Inaqovi con medicamentos metabolizados por la CDA (es decir, citarabina, gemcitabina o azacitidina) puede producir una mayor exposición sistémica con un potencial aumento de la toxicidad de estos medicamentos. Se debe evitar la administración conjunta de Inaqovi con medicamentos metabolizados principalmente por CDA.

Alimentos

Se ha demostrado que la exposición general a decitabina se reduce cuando se administra con una comida rica en grasas y calorías (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de decitabina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y evitar quedarse embarazadas mientras reciban tratamiento con Inaqovi y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les aconsejará que no engendren un hijo mientras estén recibiendo Inaqovi y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 5.3).

No se ha estudiado el uso de decitabina y cedazuridina con anticonceptivos hormonales.

Embarazo

No hay datos en seres humanos o estos son limitados relativos al uso de decitabina y cedazuridina en mujeres embarazadas.

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios de toxicidad embrionofetal realizados en animales (ver sección 5.3), Inaqovi puede dañar al feto cuando se administra a mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Inaqovi durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces. Se debe realizar una prueba del embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento. Si se usa Inaqovi durante el embarazo, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la decitabina, la cedazuridina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Inaqovi está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No existen datos en seres humanos acerca del efecto de la decitabina y la cedazuridina sobre la fertilidad. Se ha observado toxicidad ovárica y testicular, incluida la mutagenicidad, en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones. Debido a la posibilidad de infertilidad como consecuencia del tratamiento, los hombres deben recibir asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides y las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre la crioconservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento o planificar el embarazo, tenga en cuenta las orientaciones anteriores (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Inaqovi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos adversos como, por ejemplo, anemia durante el tratamiento. Por consiguiente, se debe tener precaución al conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Inaqovi fue evaluada en un estudio de fase III (ASTX727-02-EU) en el que 80 pacientes con LMA recibieron el medicamento. El perfil general de seguridad de Inaqovi se describe a continuación y también refleja el perfil de seguridad conocido de la decitabina intravenosa.

Entre los 80 pacientes que recibieron tratamiento, la reacción adversa medicamentosa más frecuente (≥ 20 %), incluido el grado ≥ 3 , fue la trombocitopenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 20 %) fueron la neutropenia febril y la neumonía.

Se produjeron muertes durante el tratamiento en el 24 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes con resultado de muerte incluyeron la neumonía (8 %), la sepsis (3 %) y la hemorragia en el sistema nervioso central en el contexto de trombocitopenia (3 %).

Se produjeron interrupciones permanentes del tratamiento en el 14 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción permanente del tratamiento fue la neumonía (5 %).

Se produjeron interrupciones del tratamiento y reducciones de dosis en el 48 % de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis fue la mielosupresión, que ocurrió en el 19 % de los pacientes ($n = 15$) (neutropenia [13 %, $n = 10$], neutropenia febril [5 %, $n = 4$] y trombocitopenia [3 %, $n = 2$]). La reacción adversa de neumonía llevó a la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis en el 5 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de la seguridad de las reacciones adversas se basa en gran medida en la experiencia con Dacogen en pacientes con LMA. La seguridad de Inaqovi en pacientes adultos fue evaluada en una población de seguridad que incluyó pacientes con LMA de un estudio de fase III (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Entre los 80 pacientes que recibieron Inaqovi, un 38 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y un 6 % durante más de 1 año.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas medicamentosas asociadas a Inaqovi ($N = 80$), o que se han asociado a la decitabina intravenosa, según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas medicamentosas se clasifican por frecuencia y a continuación por orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia correspondientes para cada reacción adversa medicamentosa se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas observadas con Inaqovi o con el tratamiento de decitabina intravenosa en pacientes con LMA

SOC de MedDRA	Término MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Todos los grados CTCAE		Grado 3-4 de CTCAE	
		%	Frecuencia	%	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Todas las infecciones restantes (vírica, bacteriana, micótica) ^b	50,0	Muy frecuentes	25,0	Muy frecuentes
	Neumonía ^c	23,8	Muy frecuentes	18,8	Muy frecuentes
	Sepsis ^d	10,0	Muy frecuentes	6,3	Frecuentes
	Infección del tracto urinario ^e	17,5	Muy frecuentes	2,5	Frecuentes
	Sinusitis (incluida la fúngica ^f y la bacteriana ^g)	2,5	Frecuentes	2,5	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^h	81,3	Muy frecuentes	67,5	Muy frecuentes
	Trombocitopenia ^{h,i}	73,8	Muy frecuentes	67,5	Muy frecuentes
	Anemia ^h	67,5	Muy frecuentes	60,0	Muy frecuentes
	Neutropenia ^{h,j}	41,8	Muy frecuentes	41,8	Muy frecuentes
	Neutropenia febril	28,8	Muy frecuentes	26,3	Muy frecuentes
	Pancitopenia ^k	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes ^k	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes ^k
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Síndrome de diferenciación ^l	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia ^{h,m}	61,1	Muy frecuentes	4,2	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ⁿ	2,5	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes ⁿ
Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía ^o	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis ⁿ	6,3	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes ⁿ
	Enfermedad pulmonar intersticial ^l	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida

SOC de MedDRA	Término MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Todos los grados CTCAE		Grado 3-4 de CTCAE	
		%	Frecuencia	%	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^p	10,0	Muy frecuentes	1,3	Frecuentes
	Náuseas ^q	21,3	Muy frecuentes	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes ^q
	Diarrea ^r	13,8	Muy frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes ^r
	Vómito ^r	12,5	Muy frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes ^r
	Colitis neutropénica ^s	1,3	Frecuentes	1,3	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa elevada ^{h,t}	30,6	Muy frecuentes	2,8	Frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada ^{h,u}	28,8	Muy frecuentes	2,7	Frecuentes
	Fosfatasa alcalina elevada ^{h,v}	43,7	Muy frecuentes	0	No procede
	Bilirrubina elevada ^{h,w,q}	23,3	Muy frecuentes	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes ^f
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatosis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet) ^x	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes ^x	No procede ^y	No procede ^y
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^z	23,8	Muy frecuentes	1,3	Frecuentes

^a La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa medicamentosa se basa en la convención CIOMS III.

^b Los términos agrupados incluyen absceso anal, infección anorrectal, bacteriemia, celulitis, celulitis estafilocócica, infección por coronavirus, prueba de coronavirus positiva, bacteriemia enterocócica, enterocolitis vírica, eritema, bacteremia por *Escherichia*, foliculitis, forúnculo, hinchazón gingival, infección herpética, infección, bacteriemia por *Klebsiella*, congestión nasal, nasofaringitis, candidiasis oral, herpes oral, candidiasis orofaríngea, otitis externa, periodontitis, faringitis, poliserositis, bacteriemia por *Pseudomonas*, bacteremia por estafilococos, infección estafilocócica, bacteriemia estreptocócica, infección del tracto respiratorio, infección cutánea, absceso dental, infección dental, infección del tracto respiratorio superior, infección por el virus de la varicela-zóster.

^c Los términos agrupados incluyen bronquitis, neumonía.

^d Los términos agrupados incluyen sepsis, *shock* séptico, candidiasis sistémica, urosepsis.

^e Los términos agrupados incluyen bacteriuria, cistitis, disuria, infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección del tracto urinario, infección enterocócica del tracto urinario

^f Los términos agrupados incluyen sinusitis por *Aspergillus*, sinusitis fúngica.

^g No se observó sinusitis bacteriana en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observó sinusitis (organismo no especificado) en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «frecuentes» (3 %, 1 %).

^h Basado en valores de laboratorio

ⁱ La trombocitopenia puede provocar sangrado y reacciones hemorrágicas que pueden ser mortales.

^j Descenso en el recuento de neutrófilos (n = 79).

^k No se observó pancitopenia, incluidos los acontecimientos mortales, en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observó en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «poco frecuentes» (<1 %).

^l No se observó síndrome de diferenciación ni enfermedad pulmonar intersticial en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observaron en la experiencia posterior a la comercialización con el uso de decitabina i.v.

^m Hiperglucemia (n = 72).

- ⁿ No se observó cefalea ni epistaxis de grado 3-4 en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observaron en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «frecuentes» (1 % y 2 %).
- ^o No se observó cardiomiopatía en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observó en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «poco frecuentes» (<1 %).
- ^p Los términos agrupados incluyen úlcera aftosa, glositis, molestia oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis, ulceración de la lengua, dolor dental.
- ^q No se observaron náuseas ni aumento de la bilirrubina de grado 3-4 en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observaron en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «poco frecuentes» (<1 %).
- ^r No se observó diarrea ni vómitos de grado 3-4 en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observaron en ensayos clínicos con decitabina i.v. con una frecuencia de «frecuentes» (2 % y 1 %).
- ^s No se observó cecitis (incluidos los acontecimientos mortales) en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observaron en la experiencia posterior a la comercialización con el uso de decitabina i.v.
- ^t Aspartato aminotransferasa elevada (n = 72).
- ^u Alanina aminotransferasa elevada (n = 73).
- ^v Fosfatasa alcalina elevada (n = 71).
- ^w Bilirrubina elevada (n = 73).
- ^x No se observó dermatosis neutrófila aguda febril en el ensayo clínico con Inaqovi; sin embargo, se observó en ensayos clínicos con decitabina i.v. (todos los grados) con una frecuencia de «poco frecuentes» (<1 %).
- ^y No procede (grado 3-4): No se han observado reacciones adversas medicamentosas con Inaqovi o decitabina i.v. en ensayos clínicos ni en la experiencia posterior a la comercialización.
- ^z Los términos agrupados incluyen escalofríos y pirexia.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas medicamentosas hematológicas

Las reacciones adversas medicamentosas hematológicas más frecuentes asociadas al tratamiento fueron leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril. Estas reacciones adversas medicamentosas son manifestaciones de la mielosupresión y pueden presentarse como pancitopenia.

Se han notificado reacciones adversas medicamentosas graves relacionadas con el sangrado como, por ejemplo, hemorragia gastrointestinal y hemorragia cerebral en el contexto de una trombocitopenia grave en pacientes que reciben tratamiento. También pueden producirse hemorragias en los ojos, la piel y las mucosas (bucal y anorrectal).

Las reacciones adversas medicamentosas hematológicas se deben tratar mediante controles periódicos de los hemogramas completos y la administración precoz de tratamientos de apoyo según sea necesario. En caso de neutropenia y transfusiones para la anemia o trombocitopenia, los tratamientos de apoyo comprenden la administración de antibióticos profilácticos o apoyo con factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF), de acuerdo con las directrices del centro. Para consultar las situaciones en las que debe retrasarse el tratamiento, ver sección 4.2.

Reacciones adversas medicamentosas por infecciones e infestaciones

Se han notificado reacciones adversas medicamentosas graves relacionadas con la infección, con desenlace potencialmente mortal, como *shock* séptico, sepsis, neumonía y otras infecciones (vírica, bacteriana y micótica) en pacientes que reciben tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, durante el tratamiento. La enterocolitis puede causar complicaciones sépticas y se puede asociar a un desenlace mortal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluidos los infiltrados pulmonares, la neumonía organizativa y la fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina intravenosa.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben decitabina intravenosa. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal. El síndrome de diferenciación puede ocurrir con o sin leucocitosis concomitante. También puede ocurrir el síndrome de fuga capilar y la coagulopatía (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

De los 80 pacientes participantes en estudios clínicos que recibieron Inaqovi, el 39 % tenían menos de 75 años y el 61 % tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en términos de seguridad o eficacia entre los pacientes de 75 años o más y los pacientes más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis podría causar una mayor mielosupresión e infecciones relacionadas con la neutropenia como, por ejemplo, neumonía y sepsis.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis con el medicamento. En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de pirimidina; inhibidor de la citidina desaminasa; código ATC: L01BC58.

Mecanismo de acción

La decitabina es un inhibidor metabólico de nucleósidos que se cree que ejerce sus efectos antineoplásicos después de la fosforilación y la incorporación directa en el ADN. Asimismo, inhibe la ADN metiltransferasa, lo que provoca la hipometilación del ADN y la diferenciación celular o apoptosis. La hipometilación inducida por decitabina en células neoplásicas puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para el control de la diferenciación y proliferación celular. En las células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de la decitabina también se puede atribuir a la formación de aductos covalentes entre la ADN metiltransferasa y la decitabina incorporada al ADN.

La citidina desaminasa (CDA) es una enzima responsable de la degradación de los nucleósidos de citidina, incluido el análogo de la citidina decitabina. Los altos niveles de CDA en el tubo gastrointestinal y el hígado degradan rápidamente estos nucleósidos y prohíben o limitan su biodisponibilidad oral. La cedazuridina inhibe la CDA. La administración oral de cedazuridina con decitabina aumenta la exposición sistémica de la decitabina a través de la inhibición del efecto de primer paso de la decitabina en el intestino y el hígado por la CDA.

Eficacia clínica y seguridad

Inaqovi fue evaluado en un estudio cruzado de fase III (ASTX727-02-EU, NCT03306264) abierto, aleatorizado, de 2 ciclos y 2 secuencias que incluyó a pacientes adultos con LMA *de novo* o secundaria según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no eran candidatos para la quimioterapia de inducción estándar. Un total de 89 pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir Inaqovi (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral en el ciclo 1 y decitabina (20 mg/m²) por vía intravenosa en el ciclo 2 (N = 44) o la secuencia inversa (N = 45). Tanto Inaqovi como la decitabina intravenosa se administraron una vez al día en los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días. A partir del ciclo 3, todos los pacientes recibieron Inaqovi por vía oral una vez al día en los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días hasta la aparición de progresión de la enfermedad, la muerte o una toxicidad inaceptable. Dos de los pacientes aleatorizados no recibieron ningún tratamiento del estudio y 15 fueron tratados únicamente en el ciclo 1: 8 con Inaqovi y 7 con decitabina intravenosa.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 meses (intervalo de 0 a 18 meses).

Las características demográficas y basales de la enfermedad se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Características demográficas y basales de la enfermedad (fase III)

Característica	Fase III Inaqovi (N = 89)
Edad (años)	
Mediana (mín., máx.)	78 (61, 92)
Sexo (%)	
Hombres	54 (60,7)
Mujeres	35 (39,3)
Puntuación de rendimiento ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Categoría de la enfermedad (%)	
LMA <i>de novo</i>	57 (64,0)
LMA secundaria	32 (36,0)
SMD	18 (20,2)

Característica	Fase III Inaqovi (N = 89)
Otro trastorno hematológico antecedente	7 (7,9)
LMA relacionada con el tratamiento	7 (7,9)
Tratamiento AHM previo (%)	
Azacitidina previa	2 (2,2)
Dependencia de transfusión^a (%)	
Dependencia de transfusión de GR	37 (41,6)
Dependencia de transfusión de plaquetas	14 (15,7)

^a Definida como la documentación de ≥ 2 unidades de transfusión en el plazo de 56 días desde el primer día de tratamiento del estudio.

LMA = leucemia mieloide aguda; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*, Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este; AHM = agente hipometilante; SMD = síndrome mielodisplásico; GR = glóbulos rojos.

La variable primaria del estudio de fase III fue el AUC acumulado de decitabina durante 5 días entre Inaqovi y la decitabina intravenosa. Inaqovi alcanzó exposiciones de $AUC_{0-24\text{ h}}$ equivalentes a la infusión intravenosa de decitabina a 20 mg/m² (ver sección 5.2).

Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la respuesta completa (RC) y la tasa de conversión de dependencia de transfusión a independencia de transfusión. Se muestran resúmenes descriptivos de la eficacia en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la eficacia en pacientes con LMA - estudio ASTX727-02-EU LMA (fase III)

Variables primariasn de eficacia	Inaqovi (N = 89)
Respuesta completa (%) [IC del 95 %]	21 [13,4; 31,3]
Mediana de la duración de la RC* - meses [IC del 95 %]	5,8 [3,3; NE]
Mediana del tiempo hasta la RC - meses [intervalo]	3,0 [1,8; 7,4]
Respuesta global [†] (%) [IC del 95 %]	32 [22,0; 42,2]

* Desde el inicio de la RC hasta la recaída o el fallecimiento.

[†] RG incluyó a pacientes con una mejor respuesta de RC, RCi y RP.

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; NE = no evaluable; RG = respuesta global; RP = respuesta parcial.

Se consideró que un paciente era independiente de las transfusiones si no recibió transfusiones de glóbulos rojos ni plaquetas tras el tratamiento durante ≥ 56 días consecutivos. De un total de 41 pacientes (de los 87 tratados) que dependían de las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio del estudio, 14 (34 %) se independizaron de las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas a lo largo de los 56 días posteriores al inicio del estudio. De los 46 pacientes que no dependían de las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio del estudio, 12 (26 %) siguieron siendo independientes de las transfusiones a lo largo de los 56 días posteriores al inicio del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Inaqovi en uno o más grupos de la población pediátrica en la LMA. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudiaron los parámetros farmacocinéticos (FC) de decitabina y cedazuridina después de la administración de Inaqovi a la dosis recomendada en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y LMA.

Se lograron exposiciones de AUC de decitabina equivalentes a las obtenidas con la infusión intravenosa de decitabina a 20 mg/m² con la dosis recomendada de Inaqovi durante 5 días consecutivos. El cociente de la media geométrica (CMG) del AUC_{0-24 h} total de decitabina de 5 días entre Inaqovi y decitabina intravenosa fue del 99 % para pacientes con SMD/LMMC y del 100 % para pacientes con LMA (intervalo de confianza del 90 % [IC] del 93 %, 106 % y del 91 %, 109 % para SMD/LMMC y LMA, respectivamente).

En estado estacionario (alcanzado con la segunda dosis), las concentraciones plasmáticas circulantes fueron típicamente 1,8 veces y 1,1 veces las concentraciones plasmáticas del día 1 para la decitabina y la cedazuridina, respectivamente.

En la población de SMD (el mayor número de sujetos disponibles; los datos de la LMA fueron similares), la media de la exposición (% de coeficiente de variación [CV]) AUC_{0-24 h} de la decitabina en estado estacionario fue de 189 (55 %) ng × h/ml y la C_{máx} fue de 145 (55 %) ng/ml, respectivamente. La media de exposición AUC_{0-24 h} de la cedazuridina en estado estacionario (día 2) fue de 3 290 (45 %) ng × h/ml y la C_{máx} fue de 349 (49 %) ng/ml.

Absorción

Tras la administración oral de Inaqovi, la mediana del tiempo hasta la concentración máxima (t_{máx}) en estado estacionario fue de 3 horas (intervalo: de 0,5 a 7,9) para la cedazuridina y de 1 hora (intervalo: de 0,3 a 3) para la decitabina. La administración conjunta con cedazuridina aumentó la biodisponibilidad relativa oral de la decitabina para alcanzar las exposiciones sistémicas AUC observadas con la decitabina intravenosa. La biodisponibilidad de la cedazuridina fue del 20,7 % (intervalo: del 12,7 % al 25,6 %).

En un estudio cruzado sobre el efecto de los alimentos realizado en 16 pacientes, la administración del medicamento con una comida rica en grasas y calorías redujo la exposición global a la decitabina (AUC) en aproximadamente un 40 % y la C_{máx} en un 54 %. El tiempo hasta la concentración máxima (t_{máx}) de la cedazuridina se retrasó ligeramente, pero su exposición sistémica no se vio afectada significativamente por la comida.

Distribución

Decitabina

La decitabina se une aproximadamente en un 5 % a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. La media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución en estado estacionario es de 417 l (54 %).

Cedazuridina

La cedazuridina se une aproximadamente en un 35 % a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. La media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución para la cedazuridina es de 296 l (51 %).

Biotransformación

Decitabina

La decitabina se metaboliza principalmente a través de la desaminación por las citidina desaminasas y también por degradación fisicoquímica en condiciones fisiológicas.

Cedazuridina

La vía metabólica principal para la cedazuridina es su conversión en su epímero mediante conversión fisicoquímica en el tubo gastrointestinal antes de la absorción.

Eliminación

Decitabina

Tras la administración de una dosis oral única de Inaqovi, la media (CV%) de la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la decitabina fue de 1,2 (23 %) horas. El aclaramiento oral aparente (CL/F) fue de 197 l/h en estado estacionario. La vía principal de eliminación de la decitabina es metabólica o la degradación. Los metabolitos y productos de degradación se excretan principalmente por vía renal.

Cedazuridina

Tras una dosis oral única de Inaqovi, la media (CV%) de la $t_{1/2}$ de la cedazuridina fue de 6,3 (18 %) horas. La media (CV%) del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue de 25,6 (159 %) l/h en estado estacionario.

Las dos principales vías de eliminación de la cedazuridina son la eliminación renal como fármaco original y la conversión a su epímero (que luego se excreta por vía renal). Tras una dosis oral única de 100 mg de cedazuridina radiomarcada, el 46 % (17,1 % inalterada) de la dosis administrada se recuperó en la orina y el 51 % se recuperó en las heces.

Linealidad/No linealidad

Se observó un aumento aproximadamente proporcional a la dosis en las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) y el AUC a lo largo del intervalo de dosificación para la decitabina en un intervalo de dosis de 20 mg a 40 mg en combinación con 100 mg de cedazuridina.

La exposición a cedazuridina en el intervalo de dosis evaluado de 40 mg a 100 mg una vez al día fue proporcional a la dosis.

Poblaciones especiales

La edad, el sexo, el peso corporal y la superficie corporal no tuvieron un efecto clínicamente relevante en los parámetros farmacocinéticos de la decitabina o la cedazuridina después de la administración de Inaqovi.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la decitabina ni la cedazuridina en pacientes con deterioro renal grave. En los estudios clínicos se incluyeron pacientes con función renal normal (N = 65), así como insuficiencia renal leve (N = 129) e insuficiencia renal moderada (N = 103). La insuficiencia renal aumenta la exposición a cedazuridina (ya que la eliminación renal del fármaco original es una vía importante de eliminación) y potencialmente también aumenta la exposición a decitabina (debido a la

inhibición del metabolismo de decitabina causada por el aumento de la exposición a cedazuridina). La decitabina se metaboliza principalmente y no se excreta por vía renal como fármaco inalterado. En los estudios se incluyeron únicamente tres pacientes con insuficiencia renal grave y ningún paciente con enfermedad renal terminal. Ver también las secciones 4.2 y 4.4.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la decitabina ni la cedazuridina en pacientes con insuficiencia hepática. Muy pocos pacientes con función hepática deteriorada fueron incluidos en los estudios clínicos. No se esperan grandes efectos del deterioro hepático en la exposición a decitabina o cedazuridina, ya que la cedazuridina no se metaboliza en el hígado y la decitabina se metaboliza por la citidina desaminasa, que está presente en varios tejidos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con decitabina, cedazuridina o su combinación.

La decitabina fue mutagénica en estudios *in vitro* e *in vivo*. La decitabina aumentó la frecuencia mutacional en las células de linfoma murino L5178Y y se produjeron mutaciones en un transgén lac-I de *Escherichia coli* en el ADN colónico de ratones tratados con decitabina. La decitabina provocó reordenamientos cromosómicos en larvas de mosca de la fruta.

La cedazuridina fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa (ensayo de Ames) y fue genotóxica en el estudio de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos. La cedazuridina dio resultados negativos en la evaluación de la genotoxicidad en tres estudios *in vivo*, incluidos el de micronúcleo de ratón, el ensayo cometa y el ensayo Pig-A.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y fertilidad en animales mostraron resultados adversos sobre la función reproductora y la fertilidad.

En ratones macho a los que se administraron inyecciones intraperitoneales de 0,15, 0,3 o 0,45 mg/m² de decitabina (aproximadamente entre el 0,3 % y el 1 % de la dosis clínica recomendada) 3 veces a la semana durante 7 semanas, se redujo el peso de los testículos, se observó una histología anormal y una disminución significativa del número de espermatozoides a dosis $\geq 0,3$ mg/m². En las hembras apareadas con machos a los que se administraron dosis $\geq 0,3$ mg/m² de decitabina, se redujo la tasa de gestación y aumentó significativamente la pérdida preimplantacional.

La decitabina se administró por vía oral a ratas macho a 0,75, 2,5 o 7,5 mg/kg/día en ciclos de «5 días sí/23 días no» durante un total de 90 días. Se observaron pesos bajos de testículos y epidídimos, histología anormal y número reducido de espermatozoides a dosis $\geq 0,75$ mg/kg (aproximadamente ≥ 3 veces la exposición en pacientes a la dosis clínica recomendada basada en el AUC).

La cedazuridina se administró por vía oral a ratones macho y hembra a 100, 300 o 1 000 mg/kg/día en ciclos de «7 días sí/21 días no» durante un total de 91 días. Se observaron reacciones adversas que incluyeron histología anormal en testículos, epidídimos y ovarios, así como número reducido de espermatozoides a dosis ≥ 1 000 mg/kg (aproximadamente 108 veces la exposición en pacientes a la dosis clínica recomendada). Estos hallazgos mostraron evidencias de reversibilidad tras 3 semanas sin tratamiento.

Efectos teratógenos

Los datos de la literatura médica indican que la decitabina tiene potencial carcinogénico. Los datos disponibles procedentes de estudios *in vitro* e *in vivo* aportan pruebas suficientes de que la decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la literatura médica indican también que la decitabina ejerce efectos adversos en todos los aspectos del ciclo reproductor, incluidos la fertilidad, el desarrollo embrionario y fetal y el desarrollo posnatal. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y ciclos múltiples en ratas y conejos mostraron que la toxicidad principal fue la mielosupresión, incluidos los efectos sobre la médula ósea, que fue reversible al suspender el tratamiento. Se observó asimismo toxicidad digestiva y, en los machos, atrofia testicular que no se corrigió en los plazos de recuperación previstos.

La administración de decitabina a ratas neonatales/jóvenes mostró un perfil de toxicidad general similar al observado en ratas de más edad. El desarrollo neuroconductual y la capacidad reproductora no se vieron afectados cuando las ratas neonatales/jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que inducen la mielosupresión.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E466)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 comprimidos recubiertos con película en blísteres de PVC/Aluminio con secante laminado (aluminio-plástico conformable en frío de 3 capas).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura de los comprimidos recubiertos con película de Inaqovi

La manipulación de los comprimidos recubiertos con película de Inaqovi debe seguir las directrices para la manipulación de medicamentos citotóxicos de acuerdo con las recomendaciones o normativas locales vigentes.

Si el recubrimiento exterior del comprimido está intacto, no hay riesgo al manipular los comprimidos recubiertos con película de Inaqovi.

Los comprimidos recubiertos con película de Inaqovi no se deben triturar ni dividir.

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado debe ser destruido de acuerdo con los requisitos locales pertinentes sobre la eliminación de medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1756/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Skyepharma Production S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Francia

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
decitabina/cedazuridina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
5 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral.
Tragar los comprimidos enteros. No masticar, triturar ni partir los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1756/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos
decitabine/cedazuridine

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película decitabina/cedazuridina (decitabine/cedazuridine)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Inaqovi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Inaqovi
3. Cómo tomar Inaqovi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Inaqovi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Inaqovi y para qué se utiliza

Qué es Inaqovi

Inaqovi es un medicamento contra el cáncer. Contiene los principios activos decitabina y cedazuridina.

Para qué se utiliza Inaqovi

Inaqovi se utiliza solo para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos, cuando la quimioterapia no se considera adecuada. Se le administrará Inaqovi cuando se le diagnostique por primera vez LMA.

La LMA es un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados células mieloides. En la LMA, las células mieloides se multiplican y crecen muy rápidamente en la médula ósea y la sangre.

Cómo actúa Inaqovi

Inaqovi contiene dos principios activos que funcionan de diferentes maneras. La decitabina funciona deteniendo el crecimiento de las células cancerosas. También mata las células cancerosas. La cedazuridina no afecta directamente a las células cancerosas, pero inhibe la descomposición de la decitabina. Esto aumenta la cantidad de decitabina disponible en el cuerpo y ayuda a aumentar los efectos de la decitabina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Inaqovi

No tome Inaqovi

- si es alérgico a la decitabina o cedazuridina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está amamantando (ver sección 2 Lactancia).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Inaqovi si:

- tiene problemas pulmonares;
- tiene problemas hepáticos;
- tiene problemas renales;
- tiene problemas cardíacos.

Mielosupresión y síndrome de diferenciación

Inaqovi puede causar una mielosupresión grave (una afección en la que la médula ósea no puede producir suficientes células sanguíneas) o una reacción inmunitaria grave llamada «síndrome de diferenciación».

Ambas pueden ser mortales.

Busque atención médica urgente si nota cualquier signo o síntoma (para ver los síntomas, consulte la sección 4).

Enfermedad cardiovascular

Consulte con su médico si tiene antecedentes de problemas cardíacos para que pueda hacerle un seguimiento en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Análisis de sangre

Le harán análisis de sangre durante el tratamiento. Estos se harán antes de comenzar el tratamiento con Inaqovi, al inicio de cada ciclo de tratamiento o si nota algún signo o síntoma de mielosupresión. Estos análisis son para comprobar que:

- tiene suficientes células sanguíneas, y
- su hígado y sus riñones funcionan correctamente.

Su médico puede cambiar o retrasar su dosis de Inaqovi. Su médico también puede darle medicamentos para ayudar a prevenir las infecciones.

Niños y adolescentes

No se debe administrar Inaqovi a niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos e Inaqovi

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento antes de empezar el tratamiento con Inaqovi. Inaqovi puede afectar a la forma en que actúan algunos medicamentos, especialmente si también está tomando los siguientes medicamentos para tratar:

- el cáncer, como la citarabina, la gemcitabina o la azacitidina.

Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar Inaqovi durante el embarazo, ya que puede dañar al feto. Si puede quedarse embarazada, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Inaqovi.

Anticoncepción

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz tanto durante el tratamiento con Inaqovi como durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Inaqovi.

Los hombres con parejas que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz tanto durante el tratamiento con Inaqovi como durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Inaqovi.

Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos más eficaces.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento con Inaqovi. Esto se debe a que se desconoce si Inaqovi pasa a la leche materna y si esto podría dañar a su bebé.

Fertilidad masculina y femenina

Inaqovi puede afectar a la fertilidad. Se desconoce si el efecto sobre la fertilidad es permanente. Hable con su médico antes de tomar este medicamento si tiene alguna duda, o si desea conservar su semen o congelar sus óvulos antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Inaqovi puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si se siente cansado o mareado después de tomar Inaqovi, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria hasta que se sienta mejor.

Inaqovi contiene lactosa y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Inaqovi

Este medicamento se lo recetará un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 1 comprimido una vez al día durante los 5 primeros días de un ciclo de tratamiento. A esto le siguen 23 días sin tomar este medicamento. Un ciclo de tratamiento tiene 28 días.

- Trague los comprimidos enteros, con agua, aproximadamente a la misma hora cada día.
- No mastique, triture ni parta los comprimidos para evitar el contacto con la piel o verter el polvo del medicamento en el aire.
- Dado que tomar Inaqovi con alimentos puede disminuir la eficacia del medicamento, Inaqovi se debe tomar sin alimentos. Tome Inaqovi 2 horas antes o 2 horas después de una comida.

Normalmente tomará Inaqovi durante al menos 4 ciclos. Su médico le hará análisis de sangre periódicos para comprobar su respuesta al tratamiento. Su médico puede retrasar la dosis y cambiar el número total de ciclos, dependiendo de cómo responda al tratamiento.

Si vomita

Si vomita después de tomar una dosis, no tome otra dosis ese mismo día. Tome la siguiente dosis a la hora habitual del día siguiente.

Su médico puede recetarle un medicamento adicional que deberá tomar antes de cada dosis de Inaqovi para evitar que sienta náuseas o tenga que vomitar durante el tratamiento.

Si toma más Inaqovi del que debe

Una sobredosis puede provocar mielosupresión, sepsis o neumonía (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si toma más Inaqovi del que debe, busque **atención médica urgente**.

Si olvidó tomar Inaqovi

Si se salta una dosis y han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual a la que suele tomarla, debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y continuar con la pauta posológica normal diaria.

Si se salta una dosis y han transcurrido 12 horas o más, no tome la dosis y tome la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual. Extienda el periodo de administración de la dosis en un día por cada dosis omitida. Asegúrese de completar un total de 5 dosis diarias para cada ciclo.

Si deja de tomar Inaqovi

Si deja de tomar este medicamento es posible que su cáncer ya no esté controlado y que los síntomas del cáncer reaparezcan. Por lo tanto, sólo debe dejar de tomar este medicamento si su médico se lo indica. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- **Fiebre:** puede ser un signo de una infección causada por niveles bajos de glóbulos blancos (**muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- **Dolor torácico o dificultad para respirar (con o sin fiebre o tos):** pueden ser signos de neumonía (**muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) o de pulmones inflamados (enfermedad pulmonar intersticial: frecuencia no conocida).
- **Sangrado, incluida sangre en las heces o sangrado nasal o aparición de hematomas con más facilidad:** puede ser un signo de un nivel bajo de células sanguíneas (plaquetas y glóbulos rojos) (**frecuente:** puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- **Dificultad para moverse, hablar, entender o ver; dolor de cabeza intenso y repentino, convulsiones, entumecimiento o debilidad en cualquier parte del cuerpo:** pueden ser signos de hemorragia en el interior de la cabeza (**frecuente:** puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- **Sensación de mareo o desmayo, confusión o desorientación, debilidad, falta de aliento, disminución de la micción, diarrea, náuseas/vómitos, fiebre, escalofríos o sensación de mucho frío, piel húmeda o sudoración, o tos:** pueden ser signos y síntomas de una infección de la sangre (sepsis) (**muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- **Fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción cutánea, disminución de la orina, hipotensión (tensión arterial baja), hinchazón de brazos o piernas y aumento rápido de peso:** pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave (síndrome de diferenciación) (frecuencia no conocida).

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección de las vías urinarias;
- infección causada por bacterias, virus u hongos;
- niveles elevados de glucosa en sangre;
- úlceras en la boca o en la lengua debido a una inflamación dolorosa del revestimiento de la boca;
- diarrea;
- náuseas y vómitos;
- pruebas funcionales hepáticas alteradas (aumento de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- inflamación de los senos paranasales;
- dolor de cabeza;
- intestino inflamado (colitis neutropénica).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- descenso del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas;
- fiebre repentina con múltiples manchas dolorosas rojas o rojizo-azuladas elevadas en la piel, generalmente en los brazos, piernas, tronco, cara o cuello («Dermatosis neutrofílica febril aguda» o «Síndrome de Sweet»);
- enfermedad del músculo cardíaco.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Inaqovi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «CAD» y la tira de blíster después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inaqovi

- Los principios activos son decitabina y cedazuridina. Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina.
- Los demás componentes son:
Inaqovi contiene lactosa y sodio, ver sección 2
Núcleo del comprimido
Lactosa monohidratada, hipromelosa (E464), croscarmelosa sódica (E466), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E572).
Recubrimiento con película
Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), polietilenglicol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Inaqovi son comprimidos recubiertos con película de color rojo, ovalados, biconvexos, de 14 mm de diámetro, lisos por una cara y con la inscripción «H35» grabada por la otra.

Se suministran en blísteres de aluminio que contienen 5 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Skyepharma Production S.A.S.
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Francia

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

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

Sverige

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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.