

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 306 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale biconvexe de couleur rouge, d'un diamètre de 14 mm, lisse d'un côté et portant l'inscription « H35 » gravée sur l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Inaqovi est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

Posologie

La dose recommandée d'Inaqovi est de 1 comprimé une fois par jour aux Jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours.

Les cycles doivent être répétés tous les 28 jours. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 cycles jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une réponse complète ou partielle peut prendre plus de 4 cycles.

- La substitution par de la décitabine par voie intraveineuse au cours d'un cycle n'est pas recommandée.

- Une prémédication avec un traitement antiémétique standard avant chaque dose pour minimiser les nausées et les vomissements doit être envisagée (voir rubrique 4.4).
- Un report de l'administration ou une réduction de la dose par cycle doivent être envisagés chez les patients présentant des toxicités hématologiques et non hématologiques (voir « Ajustements posologiques »).

Omission de dose ou dose vomie

- Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure à laquelle elle est habituellement prise, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et reprendre le schéma posologique quotidien normal.
- Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il s'en aperçoit après 12 heures ou plus, il doit attendre et prendre la dose oubliée le lendemain à l'heure habituelle, puis prolonger la période d'administration d'un jour pour chaque dose oubliée pour compléter les 5 doses quotidiennes de chaque cycle.
- Si le patient vomit après l'administration d'une dose, aucune dose supplémentaire ne doit être prise ce jour-là. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle et le schéma posologique quotidien normal doit être repris, sans prolongation de la période d'administration.

Ajustements posologiques

Effets indésirables hématologiques

Le cycle suivant doit être retardé si la numération absolue des neutrophiles (NAN) est inférieure à $1,0 \times 10^9/L$ et si la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$ en l'absence de maladie active. La numération-formule sanguine (NFS) doit être surveillée jusqu'à ce que la NAN soit égale ou supérieure à $1,0 \times 10^9/L$ et que la numération plaquettaire soit égale ou supérieure à $50 \times 10^9/L$.

En l'absence de maladie active :

- Si la récupération hématologique (NAN d'au moins $1,0 \times 10^9/L$ et numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/L$) se produit dans les 2 semaines suivant le dernier cycle de traitement, le traitement doit être poursuivi à la même dose.
- Si la récupération hématologique (NAN d'au moins $1,0 \times 10^9/L$ et numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/L$) ne se produit pas dans les 2 semaines suivant le dernier cycle de traitement :
 - le traitement doit être retardé jusqu'à 2 semaines supplémentaires ET
 - le patient doit reprendre le traitement à une dose réduite les Jours 1 à 4. D'autres réductions de dose doivent être envisagées dans l'ordre indiqué dans le tableau 1 si la myélosuppression persiste après une réduction de dose.
 - la dose doit être maintenue ou augmentée dans les cycles suivants, comme indiqué cliniquement.

Les patients doivent être traités avec un minimum de 4 cycles de traitement en cas de maladie active.

Tableau 1 : Réductions de dose recommandées en cas de myélosuppression

Réduction de la dose	Dose
Première	1 comprimé une fois par jour les Jours 1 à 4
Deuxième	1 comprimé une fois par jour les Jours 1 à 3
Troisième	1 comprimé une fois par jour les Jours 1, 3 et 5

Une neutropénie sévère persistante et une neutropénie fébrile doivent être prises en charge par un traitement de soutien (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables non hématologiques

Les cycles de traitement suivants doivent être retardés si les effets indésirables non hématologiques suivants surviennent, et repris à la même dose ou à une dose réduite après leur résolution :

- Créatinine sérique de 2 mg/dL ou plus
- Bilirubine sérique supérieure ou égale à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
- Alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures ou égales à 2 fois la LSN
- Infection active ou non contrôlée

Les ajustements posologiques pour tous les autres effets indésirables de grade 3 ou supérieur doivent respecter les recommandations institutionnelles.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants hépatiques. Le besoin d'une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Si la fonction hépatique s'aggrave, les patients devront être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $[CrCl] \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). En raison du risque d'augmentation des effets indésirables, les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($CrCl$ de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) doivent être surveillés. Inaqovi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ($CrCl$ de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale ($CrCl < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Inaqovi dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Inaqovi doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour. Le patient ne doit consommer aucun aliment 2 heures avant et 2 heures après la prise du traitement afin d'éviter un risque de manque d'efficacité (voir rubrique 4.5).

Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou brisés afin d'éviter tout contact avec la peau ou la libération de substance active dans l'air.

Inaqovi est un médicament cytotoxique. Pour connaître les procédures de manipulation et d'élimination appropriées, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Une myélosuppression fatale et grave peut survenir avec le traitement (voir rubrique 4.8).

Une NFS doit être obtenue avant le début du traitement, avant chaque cycle et selon les indications cliniques pour surveiller la réponse et la toxicité. Des facteurs de croissance et des traitements anti-infectieux doivent être administrés pour le traitement ou comme prophylaxie, selon le cas. Le cycle suivant doit être retardé et repris à la même dose ou à une dose réduite selon les recommandations (voir rubriques 4.2 et 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection et être traités rapidement.

Neutropénie

Les traitements symptomatiques incluent l'administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (p. ex. G-CSF) pour une neutropénie, conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration d'Inaqovi doit être retardée, voir rubrique 4.2.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine par voie intraveineuse. Les patients présentant une apparition soudaine ou une aggravation inexplicable des symptômes pulmonaires doivent être soigneusement évalués pour exclure une PID. Si la PID est confirmée, un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

L'utilisation d'Inaqovi chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée lors de l'administration du médicament à des patients ayant une insuffisance hépatique et à des patients développant des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique. Un examen de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'utilisation d'Inaqovi chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée lors de l'administration du médicament à des patients ayant une insuffisance rénale sévère (CrCl < 30 mL/min). Un examen de la fonction rénale doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2).

Maladie cardiaque

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou de maladie cardiaque cliniquement instable ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez ces patients. Des cas de cardiomyopathie avec décompensation cardiaque, parfois réversible après l'arrêt du traitement, une réduction de la dose ou un traitement correctif, ont été signalés après la commercialisation de la décitabine par voie intraveineuse (voir

rubrique 4.8). Les patients, en particulier ceux ayant des antécédents de maladie cardiaque, doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés après la commercialisation de la décitabine par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8). Le syndrome de différenciation peut être fatal (voir rubrique 4.8). Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. Le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à disparition des symptômes et, s'il est repris, la prudence est recommandée.

Administration d'antiémétiques

Des nausées et des vomissements peuvent survenir pendant le traitement. L'administration d'un traitement antiémétique standard avant chaque dose doit être envisagée afin de minimiser les nausées et les vomissements.

Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur Inaqovi

La décitabine et la cédazuridine ne sont pas des substrats ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP450) ; par conséquent, aucune interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP n'est attendue.

Inhibiteurs de la cytidine désaminase

La décitabine étant un substrat de l'enzyme cytidine désaminase (CDA), qui métabolise la décitabine en une forme désaminée inactive, les autres médicaments inhibant la CDA doivent être évités car leur co-administration peut entraîner une augmentation de l'exposition à la décitabine.

Effets d'Inaqovi sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par la cytidine désaminase

La cédazuridine est un inhibiteur de la CDA et augmente ainsi l'exposition à la décitabine après administration orale. L'administration concomitante d'Inaqovi et de médicaments métabolisés par la CDA (p. ex., cytarabine, gemcitabine, azacitidine) peut entraîner une augmentation de leur exposition systémique, avec un risque d'augmentation de la toxicité de ces médicaments. La co-administration d'Inaqovi avec des médicaments métabolisés principalement par la CDA doit être évitée.

Aliments

Il a été démontré que l'exposition globale à la décitabine était réduite lorsque la décitabine est administrée avec un repas riche en graisses et en calories (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel effet génotoxique de la décitabine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces, et éviter de tomber enceinte lorsqu'elles sont traitées par Inaqovi et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et ne doivent pas concevoir d'enfant lors du traitement par Inaqovi et dans les 3 mois suivant la fin du traitement (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de la décitabine et de la cédazuridine avec les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la décitabine et de la cédazuridine chez la femme enceinte.

Compte tenu des résultats des études de toxicité embryo-fœtale effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3), Inaqovi peut s'avérer délétère pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Inaqovi n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement. Si Inaqovi est utilisé pendant la grossesse, ou si une patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la décitabine, la cédazuridine ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Inaqovi est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme concernant l'effet de la décitabine et la cédazuridine sur la fertilité. Des études de toxicité à doses répétées chez la souris ont mis en évidence une toxicité ovarienne et testiculaire, y compris une mutagénicité. En raison d'une possible infertilité comme conséquence du traitement, les hommes doivent se renseigner sur la conservation de leur sperme et les femmes en âge de procréer doivent se renseigner sur la cryoconservation de leurs ovocytes avant toute initiation du traitement. Avant de commencer le traitement ou de planifier une grossesse, il est important de tenir compte des recommandations ci-dessus (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Inaqovi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des effets indésirables tels qu'une anémie peuvent survenir pendant le traitement. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Inaqovi a été évaluée dans une étude de phase 3 (ASTX727-02-EU) au cours de laquelle 80 patients atteints de LMA ont reçu le médicament. Le profil de sécurité global d'Inaqovi est décrit ci-dessous et reflète également le profil de sécurité connu de la décitabine intraveineuse.

Parmi les 80 patients ayant reçu le traitement, l'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 20\%$), y compris de grade ≥ 3 , était la thrombocytopenie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été la neutropénie fébrile et la pneumonie.

Pendant le traitement, 24 % des patients sont décédés. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné la mort ont été la pneumonie (8 %), le sepsis (3 %) et une hémorragie du système nerveux central dans le cadre d'une thrombocytopenie (3 %).

L'arrêt définitif a été observé chez 14 % des patients en cours de traitement. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement était la pneumonie (5 %).

L'interruption du traitement et les réductions de dose sont survenues chez 48 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement et la réduction de la dose était la myélosuppression observée chez 19 % des patients ($n = 15$) (neutropénie [13 %, $n = 10$], neutropénie fébrile [5 %, $n = 4$] et thrombocytopenie [3 %, $n = 2$]). L'effet indésirable pneumonie a entraîné l'interruption du traitement et une réduction de la dose chez 5 % des patients.

Tableau des effets indésirables

L'évaluation de sécurité des effets indésirables repose en grande partie sur l'expérience acquise avec Dacogen chez les patients atteints de LMA. La sécurité d'Inaqovi chez les patients adultes a été évaluée dans une population de sécurité qui comprenait des patients atteints de LMA ayant participé à une étude de phase 3 (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Parmi les 80 patients ayant reçu Inaqovi, 38 % ont été exposés pendant 6 mois ou plus, et 6 % ont été exposés pendant plus de 1 an.

Le tableau 2 répertorie les effets indésirables associés à Inaqovi ($N = 80$), ou qui ont été associés à la décitabine intraveineuse, en fonction de la classe de systèmes d'organes (SOC) dans MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par fréquence, puis présentés par ordre de gravité décroissante. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables observés avec Inaqovi ou avec un traitement par décitabine intraveineuse chez les patients atteints de LMA

SOC MedDRA	Terme MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Tous les grades CTCAE		Grade 3-4 CTCAE	
		%	Fréquence	%	Fréquence
Infections et infestations	Toutes autres infections (virale, bactérienne, fongique) ^b	50,0	Très fréquent	25,0	Très fréquent
	Pneumonie ^c	23,8	Très fréquent	18,8	Très fréquent
	Sepsis ^d	10,0	Très fréquent	6,3	Fréquent
	Infection des voies urinaires ^e	17,5	Très fréquent	2,5	Fréquent
	Sinusite (y compris fongique ^f et bactérienne ^g)	2,5	Fréquent	2,5	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie ^h	81,3	Très fréquent	67,5	Très fréquent
	Thrombocytopénie ^{h,i}	73,8	Très fréquent	67,5	Très fréquent
	Anémie ^h	67,5	Très fréquent	60,0	Très fréquent
	Neutropénie ^{h,j}	41,8	Très fréquent	41,8	Très fréquent
	Neutropénie fébrile	28,8	Très fréquent	26,3	Très fréquent
	Pancytopénie ^k	Indéterminé	Peu fréquent ^k	Indéterminé	Peu fréquent ^k
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Syndrome de différenciation ^l	Indéterminé	Fréquence indéterminée	Indéterminé	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie ^{h,m}	61,1	Très fréquent	4,2	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée ⁿ	2,5	Fréquent	Indéterminé	Fréquent ⁿ
Affections cardiaques	Cardiomyopathie ^o	Indéterminé	Peu fréquent	Indéterminé	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis ⁿ	6,3	Fréquent	Indéterminé	Fréquent ⁿ
	Pneumopathie interstitielle diffuse ^l	Indéterminé	Fréquence indéterminée	Indéterminé	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Stomatite ^p	10,0	Très fréquent	1,3	Fréquent
	Nausée ^q	21,3	Très fréquent	Indéterminé	Peu fréquent ^q
	Diarrhée ^r	13,8	Très fréquent	Indéterminé	Fréquent ^r
	Vomissement ^r	12,5	Très fréquent	Indéterminé	Fréquent ^r
	Colite neutropénique ^s	1,3	Fréquent	1,3	Fréquent

SOC MedDRA	Terme MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Tous les grades CTCAE		Grade 3-4 CTCAE	
		%	Fréquence	%	Fréquence
Affections hépatobiliaires	Aspartate aminotransférase augmentée ^{h,t}	30,6	Très fréquent	2,8	Fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée ^{h,u}	28,8	Très fréquent	2,7	Fréquent
	Phosphatase alcaline augmentée ^{h,v}	43,7	Très fréquent	0	Non applicable
	Bilirubine augmentée ^{h,w,q}	23,3	Très fréquent	Indéterminé	Peu fréquent ^f
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet) ^x	Indéterminé	Peu fréquent ^x	Non applicable ^y	Non applicable ^y
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ^z	23,8	Très fréquent	1,3	Fréquent

^a La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est fondée sur la convention CIOMS III

^b Les termes regroupés comprennent : abcès anal, infection anorectale, bactériémie, cellulite, cellulite staphylococcique, infection à coronavirus, test au coronavirus positif, bactériémie à entérocoque, entérocologie virale, erythème, bactériémie à Escherichia, folliculite, furoncle, gonflement gingival, infection à herpès virus, infection, bactériémie à Klebsiella, congestion nasale, rhinopharyngite, candidose orale, herpès buccal, candidose oropharyngée, otite externe, parodontite, pharyngite, polysérite, bactériémie à Pseudomonas, bactériémie à staphylocoque, infection staphylococcique, bactériémie à streptocoque, infection de l'appareil respiratoire, infection cutanée, abcès dentaire, infection dentaire, infection des voies aériennes supérieures, infection par le virus varicelle-zona

^c Les termes regroupés comprennent : bronchite, pneumonie

^d Les termes regroupés comprennent : sepsis, choc septique, candidiase systémique, sepsis urinaire

^e Les termes regroupés comprennent : bactériurie, cystite, dysurie, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies urinaires, infection des voies urinaires à entérocoques

^f Les termes regroupés comprennent : sinusite à Aspergillus, sinusite fongique

^g La sinusite bactérienne n'a pas été observée dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais la sinusite (due à un organisme non précisé) a été observée dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « fréquente » (3 %, 1 %)

^h Basé sur les valeurs du laboratoire

ⁱ La thrombocytopénie peut entraîner des saignements et des réactions hémorragiques qui peuvent être mortelles

^j Neutrophiles diminués (n = 79)

^k La pancytopenie, y compris les événements mortels, n'a pas été observée dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais elle a été observée dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « peu fréquente » (< 1 %)

^l Le syndrome de différenciation et la pneumopathie interstitielle diffuse n'ont pas été observés dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais ils ont été observés après la mise sur le marché de la décitabine IV

^m Hyperglycémie (n = 72)

ⁿ Les céphalées et l'épistaxis de grade 3-4 n'ont pas été observés dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais elles ont été observées dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « fréquente » (1 % et 2 %)

^o La cardiomyopathie n'a pas été observée dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais elle a été observée dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « peu fréquente » (< 1 %)

- ^p Les termes regroupés comprennent : ulcère aphteux, glossite, gêne buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite, ulcération linguale, douleur dentaire
- ^k Nausée et bilirubine augmentée, de grade 3-4, n'ont pas été observées dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais ont été observées dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « peu fréquente » (< 1 %).
- ^g Diarrhée et vomissement, de grades 3-4, n'ont pas été observés dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais ont été observés dans les essais cliniques avec la décitabine IV de manière « fréquente » (2 % et 1 %).
- ^l Aucune inflammation du caecum (incluant des événements fatals) n'a été observée dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais elle a été observée après la mise sur le marché de la décitabine IV.
- ^t Aspartate aminotransférase augmentée (n = 72).
- ^u Alanine aminotransférase augmentée (n = 73).
- ^v Phosphatase alcaline augmentée (n = 71).
- ^w Bilirubine augmentée (n = 73).
- ^x Aucune dermatose aiguë fébrile neutrophilique n'a été observée dans l'essai clinique avec Inaqovi, mais elle a été observée dans les essais cliniques avec la décitabine IV (tous grades) de manière « peu fréquente » (< 1 %)
- ^y Non applicable (grades 3-4) : aucun effet indésirable n'a été observé avec Inaqovi ou la décitabine IV dans les essais cliniques et après la mise sur le marché.
- ^z Les termes regroupés incluent : frissons et pyrexie.
- CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (« Common Terminology Criteria for Adverse Event »)

Description des événements indésirables sélectionnés

Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés associés au traitement comprenaient la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la neutropénie et la neutropénie fébrile. Ces effets indésirables liés aux médicaments sont des manifestations de la myélosuppression et peuvent se présenter sous forme de pancytopénie.

Des effets indésirables graves liés à un saignement, tels qu'une hémorragie gastro-intestinale et une hémorragie cérébrale dans un contexte de thrombocytopénie sévère, ont été signalés chez les patients recevant le traitement. Des saignements peuvent également se produire au niveau des yeux, de la peau et des muqueuses (buccales et anorectales).

Les effets indésirables hématologiques doivent être pris en charge par une surveillance systématique de la NFS et une administration précoce de traitements symptomatiques au besoin. Les traitements symptomatiques incluent l'administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (p. ex. G-CSF) pour une neutropénie et des transfusions pour une anémie ou une thrombocytopénie conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration du traitement doit être retardée, voir la rubrique 4.2.

Effets indésirables de type infections et infestations

Des effets indésirables graves liés à une infection, d'évolution potentiellement fatale, tels que le choc septique, le sepsis, la pneumonie et d'autres infections (virales, bactériennes et fongiques) ont été rapportés chez des patients recevant le traitement.

Affections gastro-intestinales

Des cas d'entérocolite, incluant la colite neutropénique, ont été rapportés pendant le traitement. L'entérocolite peut conduire à des complications septiques et peut être associée à une issue fatale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine IV.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine IV. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, un rash, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal. Le syndrome de différenciation peut se produire avec ou sans leucocytose concomitante. Un syndrome d'hyperperméabilité capillaire et une coagulopathie peuvent également survenir (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

Personnes âgées

Sur les 80 patients ayant reçu Inaqovi dans des études cliniques, 39 % avaient moins de 75 ans et 61 % avaient 75 ans et plus. Globalement, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de 75 ans et plus, et les patients plus jeunes pour ce qui est de la sécurité ou de l'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes

Le surdosage pourrait entraîner une augmentation de la myélosuppression et des infections liées à la neutropénie, telles que la pneumonie et le sepsis.

Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage du médicament. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes de réactions indésirables et mettre en place un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine ; inhibiteur de la cytidine-désaminase ; code ATC : L01BC58.

Mécanisme d'action

La décitabine est un inhibiteur métabolique nucléosidique censé exercer ses effets antinéoplasiques après phosphorylation et incorporation directe dans l'ADN et inhibition de l'ADN méthyltransférase, provoquant l'hypométhylation de l'ADN et la différenciation cellulaire et/ou l'apoptose.

L'hypométhylation induite par la décitabine dans les cellules néoplasiques peut rétablir la fonction normale des gènes qui sont essentiels pour le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaires. Dans les cellules qui se divisent rapidement, la cytotoxicité de la décitabine peut également être attribuée à la formation d'adduits covalents entre l'ADN méthyltransférase et la décitabine incorporée dans l'ADN.

La cytidine désaminase (CDA) est une enzyme responsable de la dégradation des nucléosides cytidine, y compris l'analogue de la cytidine, la décitabine. Des taux élevés de CDA dans le tractus gastro-intestinal et le foie dégradent rapidement ces nucléosides et empêchent ou limitent leur biodisponibilité orale. La cédazuridine inhibe la CDA. L'administration orale de cédazuridine avec la décitabine augmente l'exposition systémique à la décitabine par l'inhibition du métabolisme de premier passage de la décitabine dans l'intestin et le foie par la CDA.

Efficacité et sécurité clinique

Inaqovi a été évalué dans une étude croisée, randomisée, en ouvert de phase 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264) en 2 cycles et 2 séquences, qui incluait des patients adultes atteints de LMA nouvellement diagnostiquée ou secondaire, telle que définie par les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie d'induction standard. Au total, 89 patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir Inaqovi (35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine) par voie orale dans le cycle 1 et la décitabine (20 mg/m²) par voie intraveineuse dans le cycle 2 (n = 44) ou dans la séquence inverse (n = 45). Inaqovi et la décitabine intraveineuse ont été administrés une fois par jour aux Jours 1 à 5 du cycle de 28 jours. À partir du Cycle 3, tous les patients ont reçu Inaqovi par voie orale une fois par jour aux Jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Deux des patients randomisés n'ont reçu aucun traitement de l'étude et quinze ont été traités dans le Cycle 1 uniquement : 8 avec Inaqovi et 7 avec la décitabine par voie intraveineuse.

La durée médiane du traitement était de 5 mois (intervalle de 0 à 18 mois).

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion (phase 3)

Caractéristique	Phase 3 Inaqovi (N = 89)
Âge (ans)	
Médiane (min, max)	78 (61, 92)
Genre (%)	
Homme	54 (60,7)
Femme	35 (39,3)
Score de performance ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Catégorie de maladie (%)	
LMA nouvellement diagnostiquée	57 (64,0)

Caractéristique	Phase 3 Inaqovi (N = 89)
LMA secondaire	32 (36,0)
SMD	18 (20,2)
Autre trouble hématologique antérieur	7 (7,9)
LMA liée au traitement	7 (7,9)
Traitement antérieur par AHM (%)	
Azacitidine antérieure	2 (2,2)
Dépendance transfusionnelle^a (%)	
Dépendance transfusionnelle aux GR	37 (41,6)
Dépendance transfusionnelle plaquettaire	14 (15,7)

^a défini comme la documentation de ≥ 2 unités de transfusion dans les 56 jours suivant le premier jour du traitement de l'étude.

AHM = agent hypométhylant ; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group* ; GR = globules rouges ; LMA = leucémie myéloïde aiguë ; SMD = syndrome myélodysplasique.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude de phase 3 était l'ASC cumulative sur 5 jours de décitabine entre l'Inaqovi et la décitabine intraveineuse. Inaqovi a montré des expositions ASC_{0-24 h} équivalentes à une perfusion intraveineuse de décitabine à 20 mg/m² (voir rubrique 5.2).

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la réponse complète (RC) et le taux de conversion de la dépendance transfusionnelle à l'indépendance transfusionnelle. Un résumé descriptif de l'efficacité est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LMA dans l'étude ASTX727-02-EU AML (phase 3)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Inaqovi (N = 89)
Réponse complète (%) [IC à 95 %]	21 [13,4 ; 31,3]
Durée médiane de la RC* - mois [IC à 95 %]	5,8 [3,3 ; NE]
Délai médian à la RC - mois [intervalle]	3,0 [1,8 ; 7,4]
Réponse globale [†] (%) [IC à 95 %]	32 [22,0 ; 42,2]

* Du début de la RC jusqu'à la rechute ou le décès.

† La réponse globale incluait les patients dont la meilleure réponse était une RC, une RCi et une RP.

IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération hématologique incomplète ; RG = réponse globale ; RP = réponse partielle.

Un patient était considéré comme étant indépendant de la transfusion s'il était à la fois exempt de transfusion de GR et de plaquettes après le traitement pendant 56 jours consécutifs ou plus. Sur un total de 41 patients (sur les 87 patients traités) qui étaient dépendants de transfusions de GR et/ou de plaquettes au début de l'étude, 14 (34 %) sont devenus indépendants des transfusions de GR ou de plaquettes au cours de la période de 56 jours après le début de l'étude. Sur les 46 patients qui étaient indépendants des transfusions de globules rouges et de plaquettes au début de l'étude, 12 (26 %) sont restés indépendants des transfusions au cours de la période de 56 jours après le début de l'étude.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Inaqovi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la LMA. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de la décitabine et de la cédazuridine ont été étudiés après administration d'Inaqovi à la dose recommandée chez des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et de LMA.

Des expositions à la décitabine, telles que mesurées par l'ASC, équivalentes à celles obtenues avec la perfusion intraveineuse de décitabine à 20 mg/m² ont été obtenues avec la dose recommandée d'Inaqovi pendant 5 jours consécutifs. Le rapport des moyennes géométriques de l'ASC_{0-24 h} de la décitabine totale sur 5 jours entre Inaqovi et la décitabine intraveineuse était de 99 % pour les patients atteints de SMD/LMMC et de 100 % pour les patients atteints de LMA (intervalles de confiance [IC] à 90 % : 93 % à 106 % [SMD/LMMC] et 91 % à 109 % [LMA]).

À l'état d'équilibre (obtenu avec la deuxième dose), les concentrations plasmatiques circulantes correspondaient d'une manière générale à 1,8 fois et 1,1 fois les concentrations plasmatiques du Jour 1 pour la décitabine et la cédazuridine, respectivement.

Dans la population SMD (nombre le plus élevé de patients disponibles ; les données pour la LMA étaient similaires), l'exposition moyenne à la décitabine à l'état d'équilibre, mesurée par l'ASC_{0-24 h} (coefficient de variation [CV], exprimé en %), était de 189 ng × h/mL (55 %) et la C_{max} était de 145 ng/mL (55 %). L'exposition moyenne à la cédazuridine à l'état d'équilibre (Jour 2), telle que mesure par l'ASC_{0-24 h}, était de 3 290 ng × h/mL (45 %) et la C_{max} de 349 ng/mL (49 %).

Absorption

Après administration orale d'Inaqovi, le temps médian jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) à l'état d'équilibre était de 3 heures (intervalle : 0,5 à 7,9) pour la cédazuridine et de 1 heure (intervalle : 0,3 à 3,0) pour la décitabine. L'administration concomitante de cédazuridine a augmenté la biodisponibilité relative de la décitabine orale, ce qui a permis d'atteindre les expositions systémiques (ASC) observées avec la décitabine par voie intraveineuse. La biodisponibilité de la cédazuridine était de 20,7 % (intervalle : 12,7 % à 25,6 %).

Dans une étude croisée sur les effets des aliments menée chez 16 patients, l'administration du médicament avec un repas riche en graisses et en calories a réduit l'exposition globale à la décitabine (ASC) d'environ 40 % et la C_{max} de 54 %. Le délai pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) de la cédazuridine a été légèrement retardé, mais son exposition systémique n'a pas été affectée de manière significative par le repas.

Distribution

Décitabine

La décitabine se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 5 % *in vitro*. La moyenne géométrique (CV, en %) du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 417 L (54 %).

Cédazuridine

La cédazuridine se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 35 % *in vitro*. La moyenne géométrique (CV, en %) du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 296 L (51 %).

Biotransformation

Décitabine

La décitabine est métabolisée principalement par désamination par les cytidine désaminases et aussi par dégradation physicochimique dans des conditions physiologiques.

Cédazuridine

La principale voie métabolique de la cédazuridine est la conversion en son épimère par transformation physico-chimique dans le tractus gastro-intestinal avant absorption.

Élimination

Décitabine

Après une dose orale unique d'Inaqovi, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) moyenne (CV, en %) de la décitabine était de 1,2 heure (23 %). La clairance orale apparente (CL/F) était de 197 L/h à l'état d'équilibre. La principale voie d'élimination de la décitabine est le métabolisme/la dégradation. Les métabolites et les produits de dégradation sont excrétés principalement par voie rénale.

Cédazuridine

Après une dose orale unique d'Inaqovi, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) moyenne (CV, en %) de la cédazuridine était de 6,3 heures (18 %). La clairance orale apparente (CL/F) moyenne (CV, en %) était de 25,6 L/h (159 %) à l'état d'équilibre.

Les deux principales voies d'élimination de la cédazuridine sont l'élimination rénale de la molécule-mère et la conversion en son épimère (qui est ensuite excrété par voie rénale). Après une dose orale unique de 100 mg de cédazuridine radiomarquée, 46 % (17,1 % sous forme inchangée) de la dose administrée a été retrouvée dans les urines et 51 % dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

Une augmentation pratiquement proportionnelle à la dose des concentrations maximales (C_{max}) et de l'ASC au cours de l'intervalle posologique a été observée pour la décitabine dans un intervalle de doses allant de 20 mg à 40 mg en association avec 100 mg de cédazuridine.

L'exposition à la cédazuridine sur l'intervalle de doses évalué, allant de 40 mg à 100 mg une fois par jour, était proportionnelle à la dose.

Populations particulières

L'âge, le sexe, le poids corporel et la surface corporelle n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la décitabine ou de la cédazuridine après administration d'Inaqovi.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la décitabine et de la cédazuridine n'a pas été formellement étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les études cliniques ont inclus des patients présentant une fonction rénale normale (N = 65), ou une atteinte légère (N = 129) ou modérée (N = 103) de la fonction rénale. L'insuffisance rénale augmente l'exposition à la cédazuridine (car l'élimination rénale de la molécule-mère est une voie d'élimination majeure) et augmente potentiellement aussi l'exposition à la décitabine (en raison de l'inhibition du métabolisme de la décitabine causée par l'augmentation de l'exposition à la cédazuridine). La majeure partie de la décitabine est métabolisée et n'est pas excrétée par voie rénale sous forme de médicament inchangé. Seuls trois patients atteints d'atteinte sévère de la fonction rénale et aucun patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale ont été inclus dans les études. Voir aussi rubriques 4.2 et 4.4.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la décitabine et de la cédazuridine n'a pas été formellement étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Très peu de patients présentant une altération de la fonction hépatique ont été inclus dans les études cliniques. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir des effets importants sur l'exposition à la décitabine ou à la cédazuridine, car la cédazuridine n'est pas métabolisée au niveau hépatique et la décitabine est métabolisée par la cytidine désaminase qui est présente dans plusieurs tissus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité, mutagenèse et altération de la fertilité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la décitabine, la cédazuridine ou leur association.

La décitabine s'est avérée mutagène dans des études *in vitro* et *in vivo*. La décitabine a augmenté la fréquence de mutation dans cellules L5178Y de lymphome de souris et des mutations ont été produites dans un transgène lac-I d'*Escherichia coli* dans l'ADN du côlon de souris traitées par la décitabine. La décitabine a causé des réarrangements chromosomiques dans des larves de drosophiles.

La cédazuridine s'est avérée mutagène dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et génotoxique dans l'étude d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains. La cédazuridine a été négative pour l'évaluation de la génotoxicité dans trois études *in vivo*, y compris le test du micronoyau chez la souris, le test des comètes et le test Pig-A.

Les études de fertilité et de toxicologie en administration répétée chez les animaux ont montré des effets indésirables sur la fonction de reproduction et la fertilité.

Chez les souris mâles ayant reçu des injections intrapéritonéales de 0,15, 0,30 ou 0,45 mg/m² de décitabine (environ 0,3 % à 1 % de la dose clinique recommandée) 3 fois par semaine pendant 7 semaines, le poids des testicules a été réduit, une histologie anormale a été observée et des diminutions significatives du nombre de spermatozoïdes ont été observées à des doses $\geq 0,30$ mg/m². Chez les femelles accouplées à des mâles recevant $\geq 0,30$ mg/m² de décitabine, le taux de gestation s'est trouvé réduit et la perte préimplantatoire a été significativement augmentée.

La décitabine a été administrée par voie orale à des rats mâles à raison de 0,75, 2,50 ou 7,50 mg/kg/jour, par cycles de 5 jours-on/23 jours-off pour un total de 90 jours. Un faible poids des testicules et de l'épididyme, une histologie anormale et une réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observés à

des doses $\geq 0,75$ mg/kg (environ ≥ 3 fois l'exposition chez les patients à la dose clinique recommandée sur la base de l'ASC).

La cédazuridine a été administrée par voie orale à des souris mâles et femelles à 100, 300 ou 1 000 mg/kg/jour par cycles de 7 jours-on/21 jours-off pour un total de 91 jours. Des effets indésirables, notamment une histologie anormale des testicules, de l'épididyme et des ovaires, ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés à la dose de 1 000 mg/kg (environ 108 fois l'exposition chez les patients à la dose clinique recommandée). Des signes de réversibilité de ces résultats ont été observés après 3 semaines d'arrêt du traitement.

Effets tératogènes

Les éléments de la littérature indiquent que la décitabine a un potentiel cancérigène. Les données disponibles issues des études *in vitro* et *in vivo* apportent des preuves suffisantes d'un potentiel génotoxique de la décitabine. Les données issues de la littérature indiquent également que la décitabine a des effets indésirables sur tous les stades du cycle reproducteur, incluant la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement post-natal. Des études de toxicologie en administration répétée à cycles multiples chez des rats et des lapins ont indiqué que la toxicité principale était la myélosuppression, incluant des effets sur la moelle osseuse, réversible à l'arrêt du traitement. Une toxicité gastro-intestinale a également été observée ainsi qu'une atrophie testiculaire chez les mâles, qui ne s'est pas inversée au cours des périodes de rétablissement prévues.

L'administration de la décitabine à des rats nouveau-nés/juvéniles a montré un profil de toxicité générale comparable à celui des rats plus âgés. Le développement neurocomportemental et les capacités de reproduction n'ont pas été affectés lorsque des rats nouveau-nés/juvéniles ont été traités à des niveaux de doses induisant une myélosuppression.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodique (E466)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Polyéthylène glycol (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium avec dessiccant laminé (aluminium-plastique 3 couches formables à froid).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manipulation en toute sécurité des comprimés pelliculés d'Inaqovi

La manipulation des comprimés pelliculés d'Inaqovi doit respecter les directives relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques, conformément aux recommandations et/ou réglementations locales en vigueur.

Si le revêtement extérieur du comprimé est intact, la manipulation des comprimés pelliculés d'Inaqovi ne revêt aucun risque.

Les comprimés pelliculés d'Inaqovi ne doivent pas être écrasés ou divisés.

Élimination

Tout médicament inutilisé doit être détruit conformément à la réglementation en vigueur concernant l'élimination des médicaments cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1756/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimés pelliculés
décitabine/cédazuridine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
5 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avaler les comprimés entiers. Ne pas mâcher, écraser ou briser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1756/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimés
decitabine/cedazuridine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Otsuka

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimés pelliculés décitabine/cédazuridine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Inaqovi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inaqovi
3. Comment prendre Inaqovi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Inaqovi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Inaqovi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Inaqovi

Inaqovi est un médicament contre le cancer. Les substances actives qu'il contient sont la décitabine et la cédazuridine.

Dans quels cas Inaqovi est-il utilisé

Inaqovi est utilisé seul pour traiter la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les adultes, lorsque la chimiothérapie n'est pas jugée appropriée. Vous recevrez Inaqovi lors du premier diagnostic de LMA.

La LMA est un type de cancer qui touche les globules blancs appelés cellules myéloïdes. Dans la LMA, les cellules myéloïdes se multiplient et croissent très rapidement dans la moelle osseuse et le sang.

Comment fonctionne Inaqovi

Inaqovi contient deux substances actives qui agissent de manière différente. La décitabine agit en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses. Elle tue également les cellules cancéreuses. La cédazuridine n'a pas un effet direct sur les cellules cancéreuses, mais elle inhibe la dégradation de la décitabine. Cela augmente la quantité de décitabine disponible dans l'organisme et contribue ainsi à augmenter les effets de la décitabine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inaqovi

Ne prenez jamais Inaqovi

- si vous êtes allergique à la décitabine ou à la cédazuridine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez (voir « Allaitement » dans la rubrique 2).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Inaqovi :

- si vous avez des problèmes pulmonaires
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez des problèmes cardiaques

Myélosuppression et « syndrome de différenciation »

Inaqovi peut provoquer une myélosuppression grave (une situation dans laquelle la moelle osseuse ne peut pas produire suffisamment de cellules sanguines) ou une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de différenciation ». Les deux peuvent être mortels.

Consultez un médecin en urgence si vous remarquez des signes et des symptômes (pour les symptômes, voir la rubrique 4)

Maladie cardiovasculaire

Si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques, parlez-en à votre médecin afin qu'il puisse vous surveiller pour détecter les signes et les symptômes d'une insuffisance cardiaque.

Analyses de sang

Vous devrez effectuer des analyses de sang pendant le traitement. Celles-ci auront lieu avant le début du traitement par Inaqovi, au début de chaque cycle de traitement ou si vous remarquez des signes et des symptômes de myélosuppression. Ces analyses permettent de vérifier que :

- vous avez suffisamment de cellules sanguines, et que
- votre foie et vos reins fonctionnent correctement.

Votre médecin pourra modifier ou retarder votre dose d'Inaqovi. Votre médecin pourra également vous donner des médicaments pour aider à prévenir les infections.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas recevoir Inaqovi. Ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Inaqovi

Avant de commencer votre traitement par Inaqovi, informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Inaqovi peut altérer le fonctionnement de certains médicaments, en particulier si vous prenez également les médicaments suivants pour traiter :

- le cancer, comme la cytarabine, la gemcitabine ou l'azacitidine

Grossesse, contraception, allaitement et fertilité

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre Inaqovi pendant la grossesse car il peut nuire à l'enfant à naître. Pour les femmes susceptibles de tomber enceintes, un test de grossesse est recommandé avant de commencer le traitement par Inaqovi.

Contraception

Les femmes qui sont susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace à la fois pendant le traitement par Inaqovi et pendant les 6 mois qui suivent la prise de la dernière dose d'Inaqovi.

Les hommes dont les partenaires féminines sont susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Inaqovi et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose.

Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception les plus efficaces.

Allaitement

N'allaitez pas votre enfant pendant le traitement par Inaqovi car on ne sait pas si Inaqovi passe dans le lait maternel et si cela peut nuire à votre enfant.

Fertilité masculine et féminine

Inaqovi peut affecter la fertilité. On ne sait pas si l'effet sur la fertilité est permanent. Parlez avec votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez des questions ou si vous souhaitez conserver votre sperme ou congeler vos ovules avant de commencer le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Inaqovi peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous vous sentez fatigué(e) ou étourdi(e) après avoir pris Inaqovi, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Inaqovi contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Inaqovi

Ce médicament vous sera prescrit par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement ses indications. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par jour pendant les 5 premiers jours d'un cycle de traitement. Cette étape est suivie de 23 jours sans prendre ce médicament. Un cycle de traitement est de 28 jours.

- Avalez vos comprimés entiers, avec de l'eau, approximativement à la même heure chaque jour.
- Ne mâchez pas, n'écrasez pas ou ne cassez pas vos comprimés afin d'éviter tout contact avec la peau ou la dispersion de poudre dans l'air.
- Comme la prise d'Inaqovi avec de la nourriture peut diminuer l'efficacité du médicament, Inaqovi doit être pris en dehors des repas, sans nourriture. Prenez Inaqovi 2 heures avant ou 2 heures après un repas.

Vous prendrez généralement Inaqovi pendant au moins 4 cycles. Votre médecin effectuera régulièrement des analyses de sang pour vérifier si vous répondez bien au traitement. Votre médecin pourra retarder votre dose et modifier le nombre total de cycles, en fonction de votre réponse au traitement.

Si vous vomissez

Si vous vomissez après avoir pris une dose, ne prenez pas de dose supplémentaire ce jour-là. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant.

Votre médecin pourra vous prescrire un médicament supplémentaire à prendre avant chaque dose d'Inaqovi pour éviter que vous vous sentiez mal ou que vous vomissiez pendant le traitement.

Si vous avez pris plus d'Inaqovi que vous n'auriez dû

Un surdosage peut entraîner une myélosuppression, un sepsis (réponse inflammatoire généralisée associée à une infection grave) ou une pneumonie (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Si vous avez pris plus d'Inaqovi que vous n'auriez dû, consultez **un médecin en urgence**.

Si vous oubliez de prendre Inaqovi

Si vous oubliez de prendre une dose dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous devez la prendre habituellement, vous devez prendre la dose oubliée dès que possible et reprendre le calendrier des doses prévues.

Si vous avez oublié de prendre une dose 12 heures ou plus après l'heure à laquelle vous devez la prendre habituellement : ne prenez pas de comprimé et prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Prolongez la période d'administration d'un jour pour chaque dose oubliée. Assurez-vous de prendre la totalité des 5 doses quotidiennes de chaque cycle.

Si vous arrêtez de prendre Inaqovi

Si vous arrêtez de prendre ce médicament, il se peut que votre cancer ne soit plus contrôlé et que les symptômes réapparaissent. Par conséquent, vous ne devez arrêter de prendre ce médicament que si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- **fièvre** : cela peut être le signe d'une infection causée par de faibles taux de globules blancs (**très fréquent** – peut affecter plus de 1 personne sur 10).
- **douleur thoracique ou essoufflement (avec ou sans fièvre ou toux)** : il peut s'agir des signes d'une pneumonie (**très fréquent** – peut affecter plus d'1 personne sur 10) ou d'une inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle [fréquence inconnue]).
- **saignements, y compris présence de sang dans les selles, saignements de nez ou formation rapide d'ecchymoses** : cela peut être le signe d'un faible taux de cellules sanguines (plaquettes et globules rouges) (**fréquent** – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- **difficulté à se déplacer, à parler, à comprendre ou à voir ; maux de tête soudains et violents, convulsions, engourdissement ou faiblesse dans n'importe quelle partie du corps** : il peut s'agir

des signes de saignements à l'intérieur de la tête (**fréquent** – peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

- **sensation de vertige ou d'évanouissement, confusion ou désorientation, faiblesse, essoufflement, diminution de la miction, diarrhée, nausées/vomissements, fièvre, frissons ou sensation de froid, peau moite ou transpiration, ou toux** : il peut s'agir des signes et des symptômes d'une infection du sang (sepsis) (**très fréquent** – peut affecter plus d'1 personne sur 10).
- **fièvre, toux, difficulté à respirer, éruptions cutanées, diminution des urines, hypotension (pression artérielle basse), gonflement des bras ou des jambes, et prise de poids rapide** : il peut s'agir des signes d'une réaction immunitaire grave (syndrome de différenciation) (fréquence inconnue).

Autres effets indésirables :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- infection des voies urinaires
- infection causée par des bactéries, des virus ou des champignons
- taux de glucose élevé dans le sang
- ulcères de la bouche ou de la langue en raison de l'inflammation douloureuse de la muqueuse buccale
- diarrhées
- nausées et vomissements
- altération des tests de la fonction hépatique (augmentation de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- inflammation des sinus
- maux de tête
- inflammation de l'intestin (colite neutropénique)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes
- fièvre soudaine accompagnée de multiples plaques douloureuses rouges ou rouge bleuté sur la peau, généralement sur les bras, les jambes, le tronc, le visage ou le cou (« dermatose aiguë fébrile neutrophilique » ou « syndrome de Sweet »)
- maladie du muscle cardiaque

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Inaqovi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes thermoformées après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Inaqovi

- Les substances actives sont la décitabine et la cédazuridine. Chaque comprimé contient 35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine.

- Les autres composants sont :

Inaqovi contient du lactose et du sodium, voir rubrique 2

Noyau du comprimé

lactose monohydraté, hypromellose (E464), croscarmellose sodique (E466), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage

alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Inaqovi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Inaqovi sont rouges, ovales et biconvexes, d'un diamètre de 14 mm, lisse d'un côté et portant l'inscription « H35 » gravée sur l'autre côté.

Ils sont fournis dans des plaquettes en aluminium contenant 5 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant

Skyepharma Production S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

France

BSP Pharmaceuticals S.p.A.

Via Appia Km. 65,561

04013 Latina Scalo (LT)

Italie

R-PHARM Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.
Tel: +34 93 550 01 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +351 (0) 20 85 46 555

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.