

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inaqovi 35 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di decitabina (decitabinum) e 100 mg di cedazuridina (cedazuridinum).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 306 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa di colore rosso, di forma ovale biconvessa, di 14 mm di diametro, liscia da un lato e con inciso "H35" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inaqovi è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia di induzione standard.

Inaqovi in associazione con venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia di induzione standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

Monoterapia

La dose raccomandata di Inaqovi è di 1 compressa una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di 28 giorni.

I cicli devono essere ripetuti ogni 28 giorni. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 4 cicli fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. In caso di risposta completa o parziale possono essere necessari più di 4 cicli.

- La sostituzione con un prodotto a base di decitabina per via endovenosa durante un ciclo non è raccomandata.
- Prima di ogni dose si deve valutare la premedicazione con una terapia antiemetica standard al fine di ridurre al minimo nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).
- Nei pazienti che manifestano tossicità ematologiche e non ematologiche si deve valutare se posticipare la somministrazione o ridurre la dose per ogni ciclo (vedere “Adeguamenti della dose”).

In associazione con venetoclax

La dose raccomandata di Inaqovi è 1 compressa una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di 28 giorni.

I cicli devono essere ripetuti ogni 28 giorni. Si raccomanda che il trattamento sia continuato per un minimo di 4 cicli fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

- La sostituzione con un prodotto a base di decitabina per via endovenosa durante un ciclo non è raccomandata.
- Prima di ogni dose si deve valutare la premedicazione con una terapia antiemetica standard al fine di ridurre al minimo nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).
- Nei pazienti che manifestano tossicità ematologiche e non ematologiche si deve valutare se posticipare la somministrazione o ridurre la dose per ogni ciclo (vedere “Adeguamenti della dose”).
- I pazienti trattati con venetoclax possono sviluppare la sindrome da lisi tumorale (SLT). Fare riferimento ai paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di venetoclax per ulteriori informazioni.
- Le informazioni sulla somministrazione di venetoclax sono fornite nel paragrafo 4.2 del RCP di venetoclax.

Dose saltata o vomitata

- Se il paziente salta una dose e il ritardo è inferiore a 12 ore rispetto all’orario di assunzione abituale, il paziente deve assumere la dose saltata il prima possibile e riprendere con il normale schema posologico giornaliero.
- Se il paziente salta una dose e il ritardo è uguale o superiore a 12 ore rispetto all’orario di assunzione abituale, il paziente deve attendere e assumere la dose saltata il giorno successivo alla solita ora, e deve estendere il periodo di somministrazione di un giorno per ogni dose saltata, così da assumere 5 dosi giornaliere (una dose al giorno) per ogni ciclo.
- Se il paziente vomita dopo l’assunzione della dose, non deve assumere una dose aggiuntiva lo stesso giorno. Il paziente dovrà assumere la dose successiva alla solita ora e riprendere con il normale schema posologico giornaliero, senza estendere il periodo di somministrazione.

Adeguamenti della dose

Monoterapia

Reazioni avverse di tipo ematologico

Il ciclo successivo deve essere ritardato se la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ e le piastrine sono meno di $50 \times 10^9/L$ in assenza di malattia attiva. Monitorare l’emocromo completo fino a

quando la conta assoluta dei neutrofili non sarà pari o superiore a $1,0 \times 10^9/L$ e le piastrine non saranno pari o superiori a $50 \times 10^9/L$.

In assenza di malattia attiva:

- se il recupero ematologico si verifica (conta assoluta dei neutrofili pari ad almeno $1,0 \times 10^9/L$ e piastrine pari ad almeno $50 \times 10^9/L$) entro 2 settimane dall'ultimo ciclo di trattamento, il trattamento deve proseguire alla stessa dose
- se il recupero ematologico non si verifica (conta assoluta dei neutrofili pari ad almeno $1,0 \times 10^9/L$ e piastrine pari ad almeno $50 \times 10^9/L$) entro 2 settimane dall'ultimo ciclo di trattamento:
 - il trattamento deve essere rinviato per un massimo di altre 2 settimane E
 - il paziente deve riprendere il trattamento a una dose ridotta dal Giorno 1 al Giorno 4. Se la mielosoppressione persiste dopo una riduzione della dose, si dovranno prendere in considerazione ulteriori riduzioni della dose, secondo l'ordine indicato nella Tabella 1
 - la dose deve essere mantenuta invariata o aumentata nei cicli successivi come indicato clinicamente.

I pazienti con malattia attiva devono essere trattati per un minimo di 4 cicli di trattamento.

Tabella 1. Riduzioni della dose di Inaqovi raccomandate in caso di mielosoppressione

Riduzione della dose	Dose
Prima	1 compressa una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 4
Seconda	1 compressa una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 3
Terza	1 compressa una volta al giorno nei Giorni 1, 3 e 5

La neutropenia severa e la neutropenia febbrile persistenti devono essere trattate con una terapia di supporto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse di tipo non ematologico

I cicli di trattamento successivi devono essere rinviati se si verificano le seguenti reazioni avverse di tipo non ematologico per poi essere ripresi alla stessa dose o a una dose ridotta alla risoluzione:

- creatinina sierica pari o superiore a 2 mg/dL
- bilirubina sierica pari o superiore a 2 volte il limite superiore di normalità (ULN, *upper limit of normal*)
- alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) pari o superiori a 2 volte l'ULN
- infezione attiva o non controllata

Per tutte le altre reazioni avverse di grado 3 o superiore, gli adeguamenti della dose devono seguire le linee guida istituzionali.

In associazione con venetoclax

La conta delle cellule del sangue deve essere monitorata frequentemente fino alla risoluzione delle citopenie. La modifica della dose e le interruzioni per le citopenie dipendono dallo stato di remissione. Il Giorno 1 dei cicli di somministrazione di Inaqovi deve coincidere con quello utilizzato per la somministrazione di venetoclax. Per il Ciclo 1, la valutazione della risposta mediante esame del midollo osseo può essere effettuata già dal Giorno 22. In assenza di remissione (blasti midollari $< 5\%$), lo schema posologico di Inaqovi non deve essere ritardato.

Reazioni avverse di tipo ematologico

La conta completa delle cellule ematiche deve essere ottenuta prima di iniziare Inaqovi e prima di ogni ciclo e deve essere monitorata fino a quando i neutrofili e la conta piastrinica non si siano ristabiliti al grado 1 o 2 (vedere paragrafo 4.4).

- Se si verifica un recupero ematologico (ANC pari ad almeno $1,0 \times 10^9/L$ e piastrine pari ad almeno $50 \times 10^9/L$) entro 2 settimane dall'ultimo ciclo di trattamento, il trattamento deve essere continuato con la stessa dose.
- Se il recupero ematologico non si verifica (ANC pari ad almeno $1,0 \times 10^9/L$ e piastrine pari ad almeno $50 \times 10^9/L$) entro 2 settimane dal raggiungimento della remissione, il trattamento con Inaqovi deve essere ritardato fino a un massimo di 2 settimane aggiuntive e deve essere presa in considerazione la riduzione del numero di giorni di Inaqovi per ciclo in base alla Tabella 2.

Tabella 2: Riduzioni della dose di Inaqovi raccomandate per le reazioni avverse

Riduzione della dose	Dose
Prima	1 compressa una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 3
Seconda	1 compressa una volta al giorno nei Giorni 1, 3 e 5
Terza	1 compressa una volta al giorno nei Giorni 1 e 3

La neutropenia severa e la neutropenia febbrile persistenti devono essere trattate con una terapia di supporto (vedere paragrafo 4.4).

Le modifiche della dose per le reazioni avverse di tipo ematologico associate a venetoclax devono seguire le istruzioni riportate nell'RCP di venetoclax.

Reazioni avverse di tipo non ematologico

A partire dal Ciclo 3 in poi, le riduzioni della dose di Inaqovi per le reazioni avverse di tipo non ematologico sono riportate nella Tabella 2.

Le modifiche della dose per le reazioni avverse di tipo non ematologico associate a venetoclax devono seguire le istruzioni riportate nell'RCP di venetoclax.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica. Non è stata valutata la necessità di un adeguamento della dose in pazienti con compromissione epatica. In caso di peggioramento della funzione epatica, i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun adeguamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina $[CrCl] \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). I pazienti con compromissione renale moderata ($CrCl$ tra 30 e $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) devono essere monitorati per via dell'aumentata possibilità che si verifichino reazioni avverse. Inaqovi non è stato studiato nei pazienti con

compromissione renale severa (CrCl tra 15 e 29 mL/min/1,73 m²) o malattia renale allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Inaqovi nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Monoterapia e in associazione con venetoclax

Inaqovi è un medicinale per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Il paziente non deve consumare cibo nelle 2 ore precedenti e nelle 2 ore successive all'assunzione del trattamento per evitare il rischio di una mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.5).

Inaqovi non deve essere masticato, schiacciato o spezzato per evitare il contatto con la cute o il rilascio del principio attivo nell'aria.

Inaqovi è un medicinale citotossico. Per le procedure corrette di manipolazione e smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

In associazione con venetoclax

Inaqovi non deve essere assunto contemporaneamente a venetoclax. La somministrazione di Inaqovi e venetoclax deve essere separata da almeno 2 ore poiché venetoclax deve essere assunto con del cibo. Vedere il RCP di venetoclax per ulteriori informazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Con il trattamento può verificarsi mielosoppressione grave e fatale (vedere paragrafo 4.8).

Occorre ottenere l'emocromo completo del paziente prima dell'inizio del trattamento, prima di ogni ciclo e come indicato clinicamente per monitorare risposta e tossicità. Per il trattamento o la profilassi devono essere somministrati fattori di crescita e terapie contro le infezioni, a seconda dei casi. Il ciclo successivo deve essere rinviato e ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta, secondo quanto raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). I pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di infezione e trattati tempestivamente.

Sindrome da lisi tumorale

Per i pazienti che assumono venetoclax, a causa del rischio di sindrome da lisi tumorale (SLT), fare riferimento ai paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del RCP di venetoclax per ulteriori informazioni.

Neutropenia

In base alle linee guida istituzionali, le terapie di supporto in caso di neutropenia prevedono la somministrazione di una profilassi antibiotica e/o di fattori di crescita (es. G-CSF). Per le situazioni in cui è necessario posticipare la somministrazione, vedere il paragrafo 4.2.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con decitabina per via endovenosa sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD, *interstitial lung disease*) (tra cui infiltrati polmonari, polmonite in via di organizzazione e fibrosi polmonare) senza segni di eziologia infettiva. I pazienti con insorgenza acuta o inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari devono essere valutati attentamente per escludere un'ILD. In caso di ILD confermata deve essere avviato un trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

L'utilizzo in pazienti con compromissione epatica non è stato stabilito. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione epatica e pazienti che sviluppano segni o sintomi di compromissione epatica. Si devono effettuare esami della funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia, prima di ogni ciclo di trattamento e come indicato clinicamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

L'utilizzo in pazienti con compromissione renale severa non è stato studiato. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione renale severa ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$). Devono essere effettuati esami della funzionalità renale prima dell'inizio della terapia, prima di ogni ciclo di trattamento e come indicato clinicamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Patologie cardiache

I pazienti con storia di insufficienza cardiaca congestizia grave o patologia cardiaca clinicamente instabile sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia del medicinale in questi pazienti non sono state stabilite. In ambito post-marketing, con la somministrazione di decitabina per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8) sono stati segnalati casi di cardiomiopatia con scompenso cardiaco, in alcuni casi reversibili dopo interruzione del trattamento, riduzione della dose o intervento terapeutico correttivo. I pazienti, in particolar modo coloro che presentano una storia di patologia cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca.

Sindrome da differenziazione

In ambito post-marketing sono stati segnalati casi di sindrome da differenziazione (anche detta sindrome da acido retinoico) con la somministrazione di decitabina per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8). La sindrome da differenziazione può essere fatale (vedere paragrafo 4.8). Alla prima insorgenza di sintomi o segni indicativi di sindrome da differenziazione, si devono considerare il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi per via endovenosa e il monitoraggio emodinamico. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso fino alla risoluzione dei sintomi e, se viene ripreso, si consiglia di procedere con cautela.

Somministrazione di antiemetici

Durante il trattamento possono verificarsi episodi di nausea e vomito. Occorre prendere in considerazione la somministrazione di una terapia antiemetica standard prima di ogni dose al fine di ridurre al minimo il verificarsi di nausea e vomito.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su Inaqovi

Decitabina e cedazuridina non sono substrati o inibitori del citocromo P450 (CYP450), pertanto non si prevedono interazioni con inibitori o induttori del CYP.

Inibitori di citidina deaminasi

Poiché decitabina è un substrato dell'enzima citidina deaminasi (CDA, *cytidine deaminase*), che metabolizza decitabina producendo una forma deaminata inattiva, occorre evitare l'impiego di altri medicinali che inibiscono la CDA in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare un aumento dell'esposizione a decitabina.

Effetti di Inaqovi su altri medicinali

Medicinali metabolizzati da citidina deaminasi

Cedazuridina è un inibitore della CDA, quindi aumenta l'esposizione a decitabina a seguito della somministrazione orale. La somministrazione di Inaqovi in concomitanza con medicinali metabolizzati dalla CDA (es. citarabina, gemcitabina, azacitidina) può causare un aumento dell'esposizione sistemica con un potenziale aumento della tossicità di questi medicinali. La co-somministrazione di Inaqovi con medicinali metabolizzati principalmente dalla CDA deve essere evitata.

Cibo

È stato dimostrato che l'esposizione globale a decitabina si riduce quando decitabina viene somministrata con un pasto molto calorico ad alto contenuto di grassi o un pasto poco calorico a basso contenuto di grassi (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

A causa del potenziale genotossico di decitabina (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci ed evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Inaqovi e nei 6 mesi successivi al completamento del trattamento. Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci e devono essere avvisati di non procreare durante il trattamento con Inaqovi e nei 3 mesi successivi al completamento del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di decitabina e cedazuridina insieme a contraccettivi ormonali non è stato studiato.

Gravidanza

I dati sugli esseri umani relativi all'uso di decitabina e cedazuridina in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.

Sulla base dei risultati degli studi di tossicità embrio-fetale condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), Inaqovi potrebbe nuocere al feto se somministrato a donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Inaqovi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Tutte le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Se Inaqovi viene somministrato durante la gravidanza, o se una paziente intraprende una gravidanza durante la terapia con il medicinale, la paziente deve essere informata dei rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Non è noto se decitabina, cedazuridina o i loro metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Inaqovi è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani relativi agli effetti di decitabina e cedazuridina sulla fertilità. È stata osservata una tossicità ovarica e testicolare, compresa mutagenicità, negli studi sulla tossicità a dose ripetuta condotti sui topi. Data la possibilità di sterilità come conseguenza della terapia, prima di iniziare il trattamento gli uomini devono informarsi sui metodi di conservazione dello sperma e le pazienti donne in età fertile devono richiedere una consulenza in merito alla criopreservazione degli ovociti. Prima di iniziare il trattamento o pianificare una gravidanza, considerare le indicazioni di cui sopra (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Inaqovi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibile comparsa di effetti indesiderati, per esempio anemia, durante il trattamento. Pertanto, si raccomanda particolare cautela quando si è alla guida di veicoli o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Inaqovi è stata valutata in uno studio di fase 3 (ASTX727-02-EU) nel quale 80 pazienti con AML hanno ricevuto il medicinale in monoterapia e in uno studio di fase 1/2 (ASTX727-07) nel quale 189 pazienti con AML hanno ricevuto Inaqovi in associazione con venetoclax. Di seguito è riportato il profilo di sicurezza globale di Inaqovi, che riflette il profilo di sicurezza noto di decitabina per via endovenosa.

Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento negli studi ASTX727-02-EU e ASTX727-07, le reazioni avverse da farmaco più comuni ($\geq 20\%$), incluse le reazioni di grado ≥ 3 , sono state la trombocitopenia (ASTX727-02-EU) e la neutropenia febbrile (ASTX727-07).

Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 20\%$) sono state neutropenia febbrile, sepsi e infezione polmonare.

Il decesso durante il trattamento è sopraggiunto nel 24% dei pazienti. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato alla morte includevano infezione polmonare (8%), sepsi (3%) ed emorragia nel sistema nervoso centrale in presenza di trombocitopenia (3%).

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione della sicurezza delle reazioni avverse si basa in gran parte sull'esperienza con Dacogen nei pazienti con AML. La sicurezza di Inaqovi nei pazienti adulti è stata valutata in una popolazione di sicurezza che includeva pazienti con AML dello studio di fase 3 (ASTX727-02-EU, N = 80) e dello studio di fase 1/2 con Inaqovi in associazione con venetoclax (ASTX727-07, N = 189).

La Tabella 3 elenca le reazioni avverse da farmaco associate ai pazienti con AML trattati con Inaqovi in monoterapia (N = 80) o in associazione con venetoclax (N = 189), o a decitabina per via endovenosa in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA. All'interno di ogni classe organo-sistemica, le reazioni avverse da farmaco sono classificate in base alla frequenza e quindi presentate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza corrispondenti per ciascuna reazione avversa da farmaco sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse da farmaco osservate con Inaqovi, Inaqovi in associazione con venetoclax o con la terapia con decitabina per via endovenosa nei pazienti con AML

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA ^a	AML in monoterapia (N = 80), AML terapia di combinazione (N = 189) o decitabina per via endovenosa	
		Tutti i gradi secondo CTCAE Frequenza	Grado 3-4 secondo CTCAE Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Tutte le altre infezioni (virali, batteriche, fungine) ^b	Molto comune	Molto comune
	Infezione polmonare	Molto comune	Molto comune
	Sepsi ^c	Molto comune	Comune
	Infezione delle vie urinarie ^d	Molto comune	Comune
	Sinusite (sia micotica sia batterica ^e)	Comune ^c	Comune ^c
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia ^f	Molto comune	Molto comune
	Trombocitopenia ^{f,g}	Molto comune	Molto comune
	Anemia ^f	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia ^f	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia febbrile	Molto comune	Molto comune
	Pancitopenia ^h	Non comune ^h	Non comune ^h

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA ^a	AML in monoterapia (N = 80), AML terapia di combinazione (N = 189) o decitabina per via endovenosa	
		Tutti i gradi secondo CTCAE Frequenza	Grado 3-4 secondo CTCAE Frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Sindrome da differenziazione ⁱ	Non nota	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia ^f	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Comune
Patologie cardiache	Cardiomiopatia ^j	Non comune ^j	Non comune ^j
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune	Comune
	Malattia polmonare interstiziale	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali	Stomatite ^k	Molto comune	Comune
	Nausea	Molto comune	Non comune
	Diarrea ^l	Molto comune	Comune ^l
	Vomito ^l	Molto comune	Comune ^l
	Colite neutropenica ^m	Comune	Comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata ^f	Molto comune	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata ^f	Molto comune	Comune
	Fosfatasi alcalina aumentata ^f	Molto comune	Comune
	Bilirubina aumentata ^f	Molto comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet) ⁿ	Non comune ⁿ	Non applicabile ^o
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Comune

^a La categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa da farmaco si basa sulla convenzione CIOMS III

^b Le più comunemente osservate includono ascesso anale, infezione anorettale, batteriemia, cellulite, infezione da herpes virus, candidiasi, infezione della cute, infezione da virus varicella zoster

^c Le più comunemente osservate includono sepsi, shock settico, infezione da candida sistemica, urosepsi

^d Le più comunemente osservate includono batteriuria, cistite, infezione delle vie urinarie

^e La sinusite batterica non è stata osservata nello studio clinico su Inaqovi, ma la sinusite (organismo non specificato) è stata osservata negli studi clinici su decitabina per via endovenosa con frequenza comune

^f Sulla base dei valori di laboratorio

^g La trombocitopenia può causare sanguinamento e reazioni emorragiche che possono essere fatali

^h La pancitopenia (inclusi eventi fatali) non è stata osservata nello studio clinico su Inaqovi, ma negli studi clinici su decitabina per via endovenosa con frequenza non comune

- ⁱ La sindrome da differenziazione e la malattia interstiziale polmonare non sono state osservate nello studio clinico su Inaqovi, tuttavia sono state osservate in ambito post-marketing a seguito dell'uso di decitabina per via endovenosa
- ^j La cardiomiopatia non è stata osservata nello studio clinico su Inaqovi, tuttavia è stata osservata negli studi clinici su decitabina per via endovenosa con frequenza non comune
- ^k Le più comunemente osservate includono ulcera aftosa, glossite, stomatite, ulcerazione della lingua
- ^l Diarrea e vomito di grado 3-4 non sono stati osservati nello studio clinico su Inaqovi, tuttavia sono stati osservati negli studi clinici su decitabina per via endovenosa con frequenza comune
- ^m L'inflammatione del cieco (inclusi eventi fatali) non è stata osservata nello studio clinico su Inaqovi, tuttavia è stata osservata in ambito post-marketing con l'uso di decitabina per via endovenosa
- ⁿ La dermatosi neutrofila febbrile acuta non è stata osservata nello studio clinico su Inaqovi, tuttavia è stata osservata negli studi clinici su decitabina per via endovenosa (tutti i gradi) con frequenza non comune
- ^o Non applicabile (grado 3-4): la reazione avversa da farmaco non è stata osservata né con Inaqovi né con decitabina per via endovenosa, né negli studi clinici né in ambito post-marketing

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (criteri terminologici comuni per gli eventi avversi).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse di tipo ematologico

Le reazioni avverse di tipo ematologico più comunemente riportate in associazione al trattamento sono state leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febbrile. Queste reazioni avverse da farmaco sono manifestazioni della mielosoppressione e possono presentarsi anche come pancitopenia.

Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento sono state segnalate reazioni avverse da farmaco gravi associate a sanguinamento, per esempio emorragia gastrointestinale ed emorragia cerebrale nel contesto di una trombocitopenia severa. Il sanguinamento può interessare anche occhi, cute e membrane mucose (della bocca e anorettali).

Le reazioni avverse da farmaco di tipo ematologico devono essere gestite tramite il monitoraggio regolare dell'emocromo completo e la tempestiva somministrazione di terapie di supporto, se richieste. In base alle linee guida istituzionali, le terapie di supporto prevedono la somministrazione di una profilassi antibiotica e/o di fattori di crescita (es. G-CSF) in caso di neutropenia e trasfusioni in caso di anemia o trombocitopenia. Per le situazioni in cui il trattamento deve essere rinviato, vedere il paragrafo 4.2.

Infezioni ed infestazioni

Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento sono state riportate gravi reazioni avverse da farmaco infezione-correlate, con potenziale esito fatale, per esempio shock settico, sepsi, infezione polmonare e altre infezioni (virali, batteriche e micotiche).

Patologie gastrointestinali

Durante il trattamento sono stati segnalati casi di enterocolite, inclusa colite neutropenica. L'enterocolite può portare a complicanze settiche e può essere associata a esiti fatali.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con decitabina per via endovenosa sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale (tra cui infiltrati polmonari, polmonite in via di organizzazione e fibrosi polmonare) senza segni di eziologia infettiva.

Sindrome da differenziazione

In pazienti che ricevevano decitabina per via endovenosa sono stati riportati casi di sindrome da differenziazione (nota anche come sindrome da acido retinoico). La sindrome da differenziazione può essere fatale e sintomi ed esiti clinici includono distress respiratorio, infiltrati polmonari, febbre, eruzione cutanea, edema polmonare, edema periferico, rapido aumento di peso, versamenti pleurici, versamenti pericardici, ipotensione e disfunzione renale. La sindrome da differenziazione può verificarsi con o senza leucocitosi concomitante. Possono verificarsi anche sindrome da perdita capillare e coagulopatia (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Dei pazienti degli studi clinici di fase 3 e di fase 1/2 che hanno ricevuto Inaqovi, il 39% e il 28% era di età inferiore a 75 anni, mentre il 61% e il 72% era di età pari o superiore a 75 anni. Nel complesso non sono state osservate differenze in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti di età pari o superiore a 75 anni e i pazienti più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio può causare un aumento della mielosoppressione e delle infezioni correlate a neutropenia, quali infezione polmonare e sepsi.

Gestione

Non si conosce un antidoto da somministrare per il sovradosaggio di questo medicinale. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse e deve essere avviato un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della pirimidina; inibitori della citidina deaminasi; codice ATC: L01BC58.

Meccanismo d'azione

Decitabina è un inibitore metabolico nucleosidico che si ritiene eserciti i propri effetti antineoplastici dopo la fosforilazione e l'incorporazione diretta nel DNA e l'inibizione della DNA metiltransferasi, causando l'ipometilazione del DNA e la differenziazione e/o l'apoptosi cellulare. L'ipometilazione indotta da decitabina nelle cellule neoplastiche può ripristinare la normale funzione di geni fondamentali per il

controllo della differenziazione e della proliferazione cellulare. Nelle cellule che si dividono rapidamente, la citotossicità di decitabina può essere attribuita anche alla formazione di addotti covalenti tra DNA metiltransferasi e decitabina incorporata nel DNA.

La citidina deaminasi (CDA) è un enzima responsabile della degradazione dei nucleosidi della citidina, tra cui decitabina, analogo della citidina. Elevati livelli di CDA nel tratto gastrointestinale e nel fegato degradano rapidamente questi nucleosidi e ne bloccano o limitano la biodisponibilità orale. La cedazuridina inibisce la CDA. La co-somministrazione orale di cedazuridina e decitabina aumenta l'esposizione sistemica di decitabina attraverso l'inibizione del metabolismo di primo passaggio di decitabina nell'intestino e nel fegato da parte della CDA.

Efficacia e sicurezza clinica

Monoterapia

Inaqovi è stato valutato in uno studio clinico di fase 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264) cross-over, in aperto, randomizzato, a 2 cicli e 2 sequenze che ha coinvolto pazienti adulti con AML *de novo* o secondaria, definita in base ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), non idonei alla chemioterapia di induzione standard. Un totale di 89 pazienti è stato randomizzato in rapporto 1:1 a ricevere Inaqovi (35 mg di decitabina e 100 mg di cedazuridina) per via orale nel Ciclo 1 e decitabina (20 mg/m²) per via endovenosa nel Ciclo 2 (n = 44) oppure la sequenza inversa (n = 45). Sia Inaqovi sia decitabina endovenosa sono stati somministrati una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 del ciclo di 28 giorni. A partire dal Ciclo 3, tutti i pazienti hanno ricevuto Inaqovi per via orale una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di 28 giorni fino a progressione della malattia, morte o tossicità inaccettabile. Due dei pazienti randomizzati non hanno ricevuto alcun trattamento dello studio e 15 sono stati trattati solo nel Ciclo 1, 8 con Inaqovi e 7 con decitabina per via endovenosa.

La durata mediana del trattamento è stata di 5 mesi (intervallo da 0 a 18 mesi).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e della malattia al basale (fase 3)

Caratteristica	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Età (anni)	
Mediana (min, max)	78 (61, 92)
Sesso (%)	
Maschile	54 (60,7)
Femminile	35 (39,3)
Punteggio ECOG di performance (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Categoria patologica (%)	
AML <i>de novo</i>	57 (64,0)
AML secondaria	32 (36,0)
MDS	18 (20,2)
Altra patologia ematologica antecedente	7 (7,9)
AML correlata alla terapia	7 (7,9)
Terapia precedente con HMA (%)	

Caratteristica	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Terapia precedente con azacitidina	2 (2,2)
Dipendenza da trasfusioni^a (%)	
Dipendenza da trasfusioni di globuli rossi	37 (41,6)
Dipendenza da trasfusioni di piastrine	14 (15,7)

^a Definita come somministrazione documentata di almeno 2 trasfusioni entro 56 giorni dal primo giorno di trattamento nello studio.

AML = *acute myeloid leukaemia*, leucemia mieloide acuta; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HMA = *hypomethylating agent*, agente ipometilante; MDS = *myelodysplastic syndrome*, sindrome mielodisplastica.

La misura dell'outcome primario dello studio di fase 3 era l'AUC cumulativa di decitabina a 5 giorni tra Inaqovi e decitabina per via endovenosa. Inaqovi ha raggiunto esposizioni (AUC_{0-24 h}) equivalenti a quelle dell'infusione endovenosa di decitabina a una dose di 20 mg/m² (vedere paragrafo 5.2).

Gli endpoint di efficacia secondari includevano la risposta completa e il tasso di conversione da dipendenza da trasfusioni a indipendenza da trasfusioni. Nella Tabella 5 sono riepilogati i risultati descrittivi relativi all'efficacia.

Tabella 5. Risultati di efficacia relativi ai pazienti con AML dello studio ASTX727-02-EU AML (fase 3)

Endpoint di efficacia	Inaqovi (N = 89)
Risposta completa (%) [CI al 95%]	21 [13,4; 31,3]
Durata mediana della CR* - mesi [CI al 95%]	5,8 [3,3; NE]
Tempo mediano alla CR - mesi [intervallo]	3,0 [1,8; 7,4]
Risposta globale [†] (%) [CI al 95%]	32 [22,0; 42,2]

* Dall'inizio della risposta completa fino a recidiva o morte

[†] Nell'OR sono stati inclusi i pazienti con una risposta migliore rispetto a CR, CRi (*complete remission with incomplete count recovery*, remissione completa con recupero ematologico incompleto) e PR.

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza; CR = *complete response*, risposta completa; NE = *not evaluable*, non valutabile; OR = *overall response*, risposta globale; PR = *partial response*, risposta parziale.

Un paziente è stato considerato indipendente da trasfusioni se non ha ricevuto trasfusioni né di globuli rossi né di piastrine dopo il trattamento per almeno 56 giorni consecutivi. Su un totale di 41 pazienti (degli 87 pazienti trattati) che erano dipendenti da trasfusioni di globuli rossi e/o piastrine al basale, 14 (34%) sono diventati indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi o piastrine durante un periodo post-basale di 56 giorni. Dei 46 pazienti che erano indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi e piastrine al basale, 12 (26%) sono rimasti indipendenti da trasfusioni durante un periodo post-basale di 56 giorni.

In associazione con venetoclax

Inaqovi in associazione con venetoclax è stato valutato nello studio ASTX727-07 di fase 2 Parte B, uno studio interventistico a braccio singolo, in aperto, che ha incluso 101 pazienti adulti trattati, con AML di nuova diagnosi, di età pari o superiore a 75 anni, o che presentavano comorbidità che precludevano l'uso della chemioterapia di induzione intensiva in base ad almeno uno dei seguenti criteri: ECOG *performance status* al basale di 2-3, grave disturbo cardiaco o disturbo di comorbidità polmonare, compromissione epatica moderata, CLcr da ≥ 30 ml/min a < 45 ml/min o altra comorbidità.

I pazienti hanno ricevuto Inaqovi per via orale una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ciascun ciclo e venetoclax una volta al giorno come segue: 100 mg il Giorno 1 del Ciclo 1, 200 mg il Giorno 2 del Ciclo 1, 400 mg dal Giorno 3 al Giorno 28 del Ciclo 1 e 400 mg i Giorni 1-28 di ogni ciclo di 28 giorni dei Cicli ≥ 2 fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Le valutazioni del midollo osseo sono state eseguite, con eccezioni minime, entro una finestra temporale di 7 giorni prima del Giorno 1, incluso, di un ciclo di trattamento per determinare la risposta al trattamento e guidare le decisioni sulla somministrazione del trattamento in studio. Nei pazienti giudicati in remissione, sono stati consentiti ritardi e/o riduzioni della dose in caso di neutropenia o trombocitopenia di Grado 4, nonché per tossicità non ematologiche di Grado 3 o 4.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale per lo studio ASTX727-07 Parte B

Caratteristica	INAQOVI+VEN N = 101
Età (anni)	
Mediana (min, max)	78 (63, 88)
Sesso (%)	
Maschile	60
Femminile	40
Punteggio ECOG di performance (%)	
0-1	78
2	19
3	3
Diagnosi, n (%)	
AML con anomalie genetiche ricorrenti	14 (13,9)
AML con alterazioni correlate alla mielodisplasia	57 (56,4)
AML, correlata alla terapia	7 (6,9)
AML, non altrimenti specificata	23 (22,8)

L'endpoint primario nella Parte B della fase 2 era la CR valutata dallo sperimentatore. Il tempo mediano di follow-up era di 11,2 mesi (intervallo: 0,3-17,5 mesi). La durata mediana del trattamento con Inaqovi è stata di 5,5 mesi (intervallo: 0,2-17,2 mesi) e la durata mediana del trattamento con venetoclax è stata di 5,5 mesi (intervallo: 0,2-17,2 mesi).

I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia in pazienti con AML (Studio ASTX727-07 Parte B)

Endpoint di efficacia	INAQOVI+VEN (N = 101)
Tasso di risposta CR, n (%) (IC al 95%)*	47 (46,5) (36,5; 56,7)
Durata della risposta** DoR mediana (CR) (mesi) (IC al 95%)	NR (NR, NR)

Endpoint di efficacia	INAQOVI+VEN (N = 101)
Tempo alla risposta valutato dagli sperimentatori (tutti i pazienti rispondenti)	CR (n = 47)
Tempo alla risposta (mesi)	
Mediana	2,37
Min, Max	0,7; 15,3

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DoR = durata della risposta; NR = non raggiunta

La CR è stata valutata in base ai criteri dell'European LeukemiaNet (ELN) 2017 (Döhner et al 2017)

* Stima con metodo di Clopper-Pearson

† Definito come l'intervallo di tempo che va dal primo evento di CR fino alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si sia verificato per primo

‡ Stima con il metodo di Kaplan-Meier

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Inaqovi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la AML (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di decitabina e cedazuridina sono stati studiati a seguito della somministrazione di Inaqovi alla dose raccomandata in pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS, *myelodysplastic syndrome*), leucemia mielomonocitica cronica (CMML, *chronic myelomonocytic leukaemia*) e AML.

Le esposizioni espresse dall'AUC di decitabina equivalenti a quelle raggiunte mediante l'infusione endovenosa di decitabina a una dose di 20 mg/m² sono state ottenute con la dose raccomandata di Inaqovi assunta per 5 giorni consecutivi. Il rapporto delle medie geometriche (GMR, *geometric mean ratio*) dell'AUC_{0-24 h} di decitabina per 5 giorni totali tra Inaqovi e decitabina per via endovenosa è stato del 99% per i pazienti con MDS/CMML e del 100% per i pazienti con AML (intervallo di confidenza [CI] al 90% pari a 93%; 106% e 91%; 109% rispettivamente per MDS/CMML e AML).

Le concentrazioni plasmatiche in circolo allo stato stazionario (raggiunto con la seconda dose) sono state generalmente pari a 1,8 volte e 1,1 volte le concentrazioni plasmatiche del giorno 1 rispettivamente per decitabina e cedazuridina.

Nella popolazione con MDS (numero di soggetti più elevato; i dati relativi alla AML erano simili), l'esposizione in base all'AUC_{0-24 h} media (coefficiente di variazione% [CV]) allo stato stazionario per decitabina è stata pari a 189 (55%) ng×h/mL, mentre la C_{max} è stata di 145 (55%) ng/mL. L'esposizione in base all'AUC_{0-24 h} media allo stato stazionario (giorno 2) per cedazuridina è stata pari a 3 290 (45%) ng×h/mL, mentre la C_{max} è stata di 349 (49%) ng/mL.

L'esposizione a decitabina quando Inaqovi è stato somministrato in concomitanza con venetoclax (studio ASTX727-07) è stata sovrapponibile a quella della monoterapia con Inaqovi.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di Inaqovi, il tempo mediano alla concentrazione di picco (t_{max}) allo stato stazionario è stato pari a 3 ore (intervallo da 0,5 a 7,9) per cedazuridina e di 1 ora (intervallo da 0,3 a 3) per decitabina. La co-somministrazione insieme a cedazuridina ha aumentato la biodisponibilità orale relativa di decitabina così da raggiungere le esposizioni sistemiche basate sull'AUC osservate con

decitabina per via endovenosa. La biodisponibilità di cedazuridina è stata del 20,7% (intervallo dal 12,7% al 25,6%).

L'esposizione sistemica a cedazuridina non è stata influenzata in modo significativo dal cibo. I pasti molto calorici/ad alto contenuto di grassi hanno ridotto l' AUC_{0-24} di decitabina del 50% e la C_{max} del 70%; i pasti poco calorici/a basso contenuto di grassi hanno ridotto l' AUC_{0-24} del 40% e la C_{max} del 45%. Pertanto, Inaqovi deve essere somministrato a digiuno, a stomaco vuoto, senza assunzione di cibo nelle 2 ore precedenti e successive alla somministrazione della compressa di Inaqovi (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Decitabina

Decitabina si lega per circa il 5% alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è di 417 L (54%).

Cedazuridina

Cedazuridina si lega per circa il 35% alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione apparente è di 296 L (51%).

Biotrasformazione

Decitabina

Decitabina viene metabolizzata principalmente mediante la deaminazione operata dalla citidina deaminasi e anche mediante degradazione fisico-chimica in condizioni fisiologiche.

Cedazuridina

Il pathway metabolico principale per cedazuridina è la conversione nel suo epimero mediante conversione fisico-chimica durante il preassorbimento nel tratto gastrointestinale.

Eliminazione

Decitabina

A seguito di una singola dose orale di Inaqovi, l'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) media (CV%) di decitabina è stata pari a 1,2 ore (23%). La clearance orale apparente (CL/F) è stata di 197 L/h allo stato stazionario. Il pathway di eliminazione principale di decitabina è quello metabolico/di degradazione. I metaboliti e i prodotti di degradazione sono escreti principalmente per via renale.

Cedazuridina

A seguito di una singola dose orale di Inaqovi, la $t_{1/2}$ media (CV%) di cedazuridina è stata pari a 6,3 ore (18%). La clearance orale apparente (CL/F) media (CV%) è stata di 25,6 L/h (159%) allo stato stazionario.

I due principali pathway di eliminazione di cedazuridina sono l'eliminazione renale come farmaco immutato e la conversione nel suo epimero (che viene poi escreto attraverso i reni). Dopo una singola dose orale di 100 mg di cedazuridina radiomarcata, il 46% (di cui il 17,1% invariato) della dose somministrata è stato rinvenuto nell'urina e il 51% nelle feci.

Linearità/Non linearità

Nel periodo di somministrazione è stato osservato un aumento delle concentrazioni di picco (C_{max}) e dell'AUC approssimativamente proporzionale alla dose per decitabina nell'intervallo di dose da 20 a 40 mg in associazione a 100 mg di cedazuridina.

L'esposizione osservata per cedazuridina nell'intervallo di dose valutato, da 40 a 100 mg una volta al giorno, è risultata proporzionale alla dose.

Popolazioni speciali

Età, sesso, peso corporeo e superficie corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sui parametri farmacocinetici relativi a decitabina o cedazuridina dopo la somministrazione di Inaqovi.

Compromissione renale

La farmacocinetica di decitabina e cedazuridina non è stata studiata formalmente nei pazienti con funzione renale compromessa. I pazienti con funzione renale normale ($N = 65$), compromissione renale lieve ($N = 129$) e moderata ($N = 103$) sono stati inclusi negli studi clinici. La compromissione renale aumenta l'esposizione a cedazuridina (in quanto l'eliminazione renale del farmaco originario è uno dei principali pathway di eliminazione) e potenzialmente aumenta anche l'esposizione a decitabina (per via dell'inibizione del metabolismo di decitabina causata dall'aumentata esposizione a cedazuridina). Decitabina viene principalmente metabolizzata e non viene escreta sotto forma di farmaco immodificato attraverso i reni. Negli studi sono stati inclusi soltanto tre pazienti con compromissione renale severa e nessun paziente con malattia renale allo stadio terminale. Vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.4.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di decitabina e cedazuridina non è stata formalmente studiata nei pazienti con compromissione epatica. Negli studi clinici sono stati inclusi pochissimi pazienti con funzione epatica compromessa. Non si ritiene che la compromissione epatica possa avere effetti rilevanti sull'esposizione a decitabina e cedazuridina in quanto cedazuridina non viene metabolizzata per via epatica, mentre decitabina viene metabolizzata dalla citidina deaminasi, che è presente in diversi tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità, mutagenesi e compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con decitabina, cedazuridina o una combinazione delle due.

Decitabina è risultata mutagena negli studi *in vitro* e *in vivo*. Decitabina ha causato un aumento della frequenza delle mutazioni nelle cellule di linfoma murino L5178Y e ha prodotto delle mutazioni nel transgene lac-I di *Escherichia coli* nel DNA del colon di topi trattati con decitabina. Decitabina ha causato riarrangiamenti cromosomici nelle larve di moscerino della frutta.

Cedazuridina è risultata mutagena nel test di mutazione batterica inversa (test di Ames) e genotossica nello studio sull'aberrazione cromosomica *in vitro* condotto utilizzando linfociti umani. Cedazuridina è risultata negativa alla valutazione della genotossicità in tre studi *in vivo* che includevano il test del micronucleo in cellule di topo, il Comet test e il test PIG-A.

Dagli studi sulla fertilità e sulla tossicità a dosi ripetute condotti negli animali sono emersi esiti avversi sulla funzione riproduttiva e sulla fertilità.

Nei topi maschi che hanno ricevuto iniezioni intraperitoneali di 0,15, 0,3 o 0,45 mg/m² di decitabina (tra lo 0,3% e l'1% circa della dose clinica raccomandata) 3 volte a settimana per 7 settimane, il peso dei testicoli si è ridotto, sono stati osservati risultati istologici anomali e cali significativi della conta spermatica a dosi $\geq 0,3$ mg/m². Nelle femmine che sono state fatte accoppiare con maschi ai quali erano state somministrate dosi $\geq 0,3$ mg/m² di decitabina, il tasso di gravidanze è calato, mentre il tasso di perdite preimpianto è aumentato significativamente.

Decitabina è stata somministrata per via orale a ratti maschi a una dose di 0,75, 2,5 o 7,5 mg/kg/giorno in cicli comprendenti 5 giorni di somministrazione e 23 giorni senza farmaco per un totale di 90 giorni. Sono stati osservati peso ridotto dei testicoli e dell'epididimo, risultati istologici anomali e calo della conta spermatica a dosi $\geq 0,75$ mg/kg (circa ≥ 3 volte l'esposizione nei pazienti alla dose clinica raccomandata in base all'AUC).

Cedazuridina è stata somministrata per via orale a topi maschi e femmine a una dose di 100, 300 o 1 000 mg/kg/giorno in cicli comprendenti 7 giorni di somministrazione e 21 giorni senza farmaco per un totale di 91 giorni. Sono state osservate reazioni avverse quali risultati istologici anomali nei testicoli, nell'epididimo e nelle ovaie e conta spermatica ridotta alla dose di 1 000 mg/kg (circa 108 volte l'esposizione nei pazienti alla dose clinica raccomandata). Per questi risultati sono emerse evidenze di reversibilità dopo 3 settimane di interruzione della somministrazione.

Effetti teratogeni

I dati presenti in letteratura indicano che decitabina ha un potenziale cancerogeno. I dati disponibili ricavati da studi *in vitro* e *in vivo* forniscono prove sufficienti a dimostrare che decitabina ha un potenziale genotossico. I dati presenti in letteratura indicano anche che decitabina ha effetti negativi su tutti gli aspetti del ciclo riproduttivo, compresi fertilità, sviluppo embrio-fetale e sviluppo post-natale. Gli studi di tossicità multiciclo a dosi ripetute effettuati sui ratti e sui conigli indicano che la tossicità primaria riguarda la mielosoppressione (compresi gli effetti sul midollo osseo), tossicità che è risultata reversibile con l'interruzione del trattamento. È stata anche osservata una tossicità gastrointestinale e, nei maschi, atrofia testicolare non reversibile durante i periodi di recupero programmati.

La somministrazione di decitabina ai ratti in età neonatale e giovanile ha mostrato un profilo di tossicità generale paragonabile a quello dei ratti più anziani. Lo sviluppo neuro-comportamentale e la capacità riproduttiva non sono stati influenzati quando i ratti neonati/giovani sono stati trattati con livelli di dose che inducono la mielosoppressione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte centrale della compressa

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E466)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento con film

Alcol polivinilico (E1203)

Biossido di titanio (E171)
Glicole polietilenico (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 compresse rivestite con film in blister in PVC/alluminio (3 strati di plastica e alluminio laminati a freddo).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura di Inaqovi compresse rivestite con film

La manipolazione di Inaqovi compresse rivestite con film deve avvenire in maniera conforme alle linee guida per la manipolazione dei medicinali citotossici in base alla raccomandazione e/o ai regolamenti locali prevalenti.

Se il rivestimento esterno della compressa è integro, la manipolazione di Inaqovi compresse rivestite con film non pone alcun rischio.

Le compresse rivestite con film di Inaqovi non devono essere schiacciate né spezzate.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere distrutto in conformità ai requisiti locali vigenti in materia di smaltimento dei medicinali citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1756/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inaqovi 35 mg/100 mg compresse rivestite con film
decitabina/cedazuridina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di decitabina e 100 mg di cedazuridina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
5 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere. Non masticare, schiacciare o spezzare le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1756/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inaqovi 35 mg/100 mg compresse
decitabinum/cedazuridinum

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Inaqovi 35 mg/100 mg compresse rivestite con film decitabina/cedazuridina (decitabinum /cedazuridinum)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Inaqovi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Inaqovi
3. Come prendere Inaqovi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inaqovi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Inaqovi e a cosa serve

Cos'è Inaqovi

Inaqovi è un medicinale antitumorale che contiene i principi attivi decitabina e cedazuridina.

A cosa serve Inaqovi

Inaqovi si utilizza da solo o in associazione con un altro medicinale contenente il principio attivo venetoclax per il trattamento della leucemia mieloide acuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) negli adulti quando la chemioterapia non è considerata un'opzione terapeutica idonea. Inaqovi le sarà prescritto alla prima diagnosi di AML.

La AML è un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati cellule mieloidi. Nei pazienti con AML, le cellule mieloidi si moltiplicano e crescono molto rapidamente nel midollo osseo e nel sangue.

Come agisce Inaqovi

Inaqovi contiene due principi attivi che agiscono in modi diversi. Decitabina agisce bloccando la crescita delle cellule tumorali e uccidendo queste cellule. Cedazuridina non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma inibisce la degradazione di decitabina. Questo aumenta la quantità di decitabina disponibile nell'organismo, e quindi aiuta ad aumentare l'effetto di decitabina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Inaqovi

Non prenda Inaqovi

- se è allergico a decitabina o a cedazuridina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta allattando al seno (vedere paragrafo 2 “Allattamento”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Inaqovi se:

- soffre di problemi polmonari;
- soffre di problemi al fegato;
- soffre di problemi renali;
- soffre di problemi al cuore.

Mielosoppressione e “sindrome da differenziazione”

Inaqovi può causare mielosoppressione grave (una malattia nella quale il midollo osseo non riesce a produrre un numero sufficiente di cellule del sangue) o una grave reazione immunitaria chiamata “sindrome da differenziazione”. Entrambe queste reazioni possono essere fatali.

Consulti immediatamente un medico se nota qualsiasi segno o sintomo (per i sintomi vedere paragrafo 4).

Sindrome da lisi tumorale

Per i pazienti che assumono Inaqovi in associazione con venetoclax, esiste un rischio di sindrome da lisi tumorale (SLT). Per ulteriori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale venetoclax.

Malattia cardiovascolare

Si rivolga al medico se ha una storia di problemi cardiaci, affinché lei possa essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di insufficienza cardiaca.

Esami del sangue

Durante il trattamento dovrà sottoporsi a esami del sangue. Questi verranno effettuati prima dell’inizio del trattamento con Inaqovi, all’inizio di ogni ciclo di trattamento o qualora notasse segni e sintomi di mielosoppressione. Questi esami servono a controllare che:

- lei abbia un numero sufficiente di cellule del sangue;
- il suo fegato e i suoi reni funzionino correttamente.

Il medico potrebbe modificare o rinviare la dose di Inaqovi. Il medico potrebbe anche prescrivere dei medicinali per la prevenzione delle infezioni.

Bambini e adolescenti

Inaqovi non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Il medicinale non è stato studiato in questa fascia d’età.

Altri medicinali e Inaqovi

Informi il medico, il farmacista o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale prima di iniziare il trattamento con Inaqovi. Inaqovi potrebbe influire sull’azione di alcuni medicinali, specialmente se sta assumendo i seguenti medicinali per trattare:

- un tumore, per esempio citarabina, gemcitabina o azacitidina.

Gravidanza, contraccezione, allattamento e fertilità

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve assumere Inaqovi durante la gravidanza in quanto il medicinale potrebbe danneggiare il feto. Se è in età fertile, si consiglia di eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con Inaqovi.

Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Inaqovi e per 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Inaqovi.

Gli uomini con partner di sesso femminile in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Inaqovi e per 3 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi più efficaci.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Inaqovi, poiché non è noto se Inaqovi passi nel latte materno e se questo possa recare danno al feto.

Fertilità maschile e femminile

Inaqovi può compromettere la fertilità. Non è noto se l'effetto sulla fertilità sia permanente. Si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale se ha dubbi o se desidera conservare lo sperma o congelare gli ovuli prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Inaqovi può influire sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare strumenti e macchinari. Se avverte stanchezza o capogiri dopo l'assunzione di Inaqovi, eviti di guidare veicoli o di usare strumenti e macchinari fino a quando non si sente meglio.

Inaqovi contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Inaqovi

Questo medicinale le sarà prescritto da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è 1 compressa una volta al giorno per i primi 5 giorni di un ciclo di trattamento. Questa fase sarà seguita da 23 giorni nei quali non dovrà assumere il medicinale. Un ciclo di trattamento dura 28 giorni.

- Deglutisca le compresse intere, con dell'acqua, all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Non mastichi, schiacci o spezzi le compresse per evitare il contatto con la pelle o la dispersione del medicinale nell'aria.
- Poiché l'assunzione di Inaqovi insieme al cibo può ridurre l'efficacia del medicinale, Inaqovi deve essere assunto senza cibo. Prenda Inaqovi 2 ore prima del pasto o 2 ore dopo il pasto.
- Se sta assumendo sia Inaqovi che venetoclax come trattamento per la AML, non li assuma contemporaneamente, poiché venetoclax deve essere assunto con del cibo. Per venetoclax, seguire le istruzioni riportate sul foglio illustrativo di venetoclax.

Generalmente dovrà assumere Inaqovi per almeno 4 cicli. Il medico eseguirà regolarmente degli esami del sangue per controllare la sua risposta al trattamento. Il medico potrebbe rinviare l'assunzione della dose e modificare il numero totale di cicli di trattamento in base alla sua risposta al trattamento.

Se vomita

Se vomita dopo l'assunzione di una dose, non prenda una dose aggiuntiva lo stesso giorno. Prenda la dose successiva alla solita ora il giorno seguente.

Il medico potrebbe prescriverle un altro medicinale da prendere prima di ogni dose di Inaqovi per evitare che lei abbia la nausea o vomiti durante il trattamento.

Se prende più Inaqovi di quanto deve

Il sovradosaggio può causare mielosoppressione, sepsi o infezione polmonare (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Se prende più Inaqovi di quanto deve, **si rivolga immediatamente a un medico.**

Se dimentica di prendere Inaqovi

Se salta una dose e il ritardo nell'assunzione è inferiore a 12 ore, deve assumere la dose saltata il prima possibile e riprendere con il normale schema di dosaggio giornaliero.

Se salta una dose e il ritardo nell'assunzione è uguale o superiore a 12 ore, non prenda la dose saltata e prenda la dose successiva il giorno dopo alla solita ora. Prolunghi il periodo di somministrazione di un giorno per ogni dose saltata. Si assicuri di assumere 5 dosi giornaliere totali (una dose al giorno) per ogni ciclo.

Se interrompe il trattamento con Inaqovi

Se interrompe l'assunzione di questo medicinale, il tumore potrebbe non essere più sotto controllo e i sintomi potrebbero nuovamente manifestarsi. Deve pertanto interrompere l'assunzione di questo medicinale solo se glielo indica il medico.

Se ha qualsiasi dubbio su come prendere questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno o più dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- **febbre:** potrebbe essere segno di un'infezione causata dai bassi livelli di globuli bianchi (**molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10)
- **dolore al torace o respiro affannoso (con o senza febbre o tosse):** questi potrebbero essere segni di un'infezione polmonare (**molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10) o di polmoni infiammati (malattia interstiziale polmonare; frequenza non nota)
- **sanguinamento, inclusi sangue nelle feci, sangue dal naso o lividi che si formano con più facilità:** questi potrebbero essere segni di bassi livelli di cellule del sangue (piastrine e globuli rossi) (**comune:** può interessare fino a 1 persona su 10)
- **difficoltà a muoversi, parlare, comprendere o vedere; forte mal di testa improvviso, crisi epilettica, intorpidimento o debolezza in una parte qualsiasi del corpo:** questi potrebbero essere segni di emorragia nella testa (**comune:** può interessare fino a 1 persona su 10)
- **sensazione di capogiro o svenimento, confusione o disorientamento, debolezza, mancanza di respiro, minore necessità di urinare, diarrea, nausea/vomito, febbre, tremori o sensazione di**

forte freddo, pelle umida o sudorazione, oppure tosse: questi potrebbero essere segni e sintomi di un'infezione del sangue (sepsi) (**molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10)

- **febbre, tosse, difficoltà a respirare, eruzione cutanea, riduzione dell'urina, ipotensione (pressione sanguigna bassa), gonfiore delle braccia o delle gambe e rapido aumento di peso:** questi potrebbero essere segni di una grave reazione immunitaria (sindrome da differenziazione; frequenza non nota).

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie
- infezione causata da batteri, virus o funghi
- elevati livelli di glucosio nel sangue
- formazione di ulcere nella bocca o sulla lingua dovuta a una dolorosa infiammazione della membrana che riveste la bocca
- diarrea
- nausea e vomito
- alterazioni dei test della funzionalità epatica (ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina aumentate)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei seni nasali
- mal di testa
- intestino infiammato (colite neutropenica)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- diminuzione del numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine
- febbre improvvisa con diverse chiazze rosse o rosso-blustre, in rilievo e dolorose sulla pelle, generalmente sulle braccia, sulle gambe, sul tronco, sul viso o sul collo ("dermatosi neutrofila febbrile acuta" o "sindrome di Sweet")
- malattia del muscolo cardiaco

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Inaqovi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Inaqovi

- I principi attivi sono decitabina e cedazuridina. Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di decitabina e 100 mg di cedazuridina.
- Gli altri componenti sono:
Inaqovi contiene lattosio e sodio, vedere paragrafo 2.

Nucleo della compressa

lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), croscarmellosa sodica (E466), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E572).

Rivestimento con film

alcol polivinilico (E1203), biossido di titanio (E171), glicole polietilenico (E1521), talco (E553b), ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Inaqovi e contenuto della confezione

Inaqovi si presenta sotto forma di compresse rivestite con film di colore rosso, di forma ovale biconvessa, di 14 mm di diametro, lisce da un lato e con inciso "H35" sull'altro lato.

Le compresse sono fornite in blister di alluminio contenenti 5 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Paesi Bassi

Produttore

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

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB.

Tel: +46 (0) 8 545 286 30

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 93 550 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
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 Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA
PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).