

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 35 mg de decitabina (decitabine) e 100 mg de cedazuridina (cedazuridine).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 306 mg de lactose (na forma de lactose monoidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido vermelho, oval, biconvexo com 14 mm de diâmetro, liso numa das faces e com a gravação “H35” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inaqovi é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada, que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem que ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas oncológicas.

Posologia

A dose recomendada de Inaqovi é 1 comprimido uma vez por dia, nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias.

Os ciclos devem ser repetidos a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado por um mínimo de 4 ciclos até que se verifique progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A obtenção de uma resposta completa ou parcial poderá demorar mais de 4 ciclos.

- Não é recomendada a substituição por um medicamento à base de decitabina intravenosa no decurso do ciclo.

- Deve ser considerada a pré-medicação com terapêutica antiemética antes de cada administração com vista a minimizar as náuseas e vômitos (ver secção 4.4).
- Para doentes que apresentem toxicidade hematológica ou não hematológica deve ser considerado um atraso ou redução da dose por ciclo (ver “Ajustes posológicos”).

Dose esquecida ou vomitada

- Se o doente se esquecer de uma toma e tiverem passado menos de 12 horas após o horário a que habitualmente é tomada, o doente tem de tomar a dose em falta o mais rapidamente possível e retomar o regime posológico diário habitual.
- Se o doente se esquecer de uma toma e tiverem passado 12 horas ou mais, o doente tem de esperar e tomar a dose em falta no dia seguinte à hora habitual e depois prolongar o período de administração por um dia por cada dose esquecida até que tenha concluído as 5 doses de cada ciclo.
- Se o doente vomitar após a toma, não devem ser administradas doses adicionais nesse dia. A dose seguinte deve ser tomada à hora habitual e o regime posológico diário normal retomado, sem prolongamento do período de administração.

Ajustes posológicos

Reações adversas hematológicas

O ciclo seguinte tem de ser atrasado se o número total de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) for inferior a $1,0 \times 10^9/l$ e o de plaquetas for inferior a $50 \times 10^9/l$ na ausência de doença ativa. Os hemogramas (complete blood cel counts, CBC) devem ser monitorizados até que o ANC seja igual ou superior a $1,0 \times 10^9/l$ e o número de plaquetas seja igual ou superior a $50 \times 10^9/l$.

Na ausência de doença ativa:

- Se a recuperação hematológica (ANC pelo menos $1,0 \times 10^9/l$ e plaquetas pelo menos $50 \times 10^9/l$) ocorrer no espaço de 2 semanas após o último ciclo de tratamento, a terapêutica deve ser continuada na mesma dose.
- Se a recuperação hematológica (ANC pelo menos $1,0 \times 10^9/l$ e plaquetas pelo menos $50 \times 10^9/l$) não ocorrer no espaço de 2 semanas após o último ciclo de tratamento:
 - O tratamento deve ser atrasado até mais duas semanas E
 - O doente deve retomar o tratamento numa dose reduzida nos dias 1 a 4. Caso a mielossupressão persista após a redução da dose, devem ser consideradas mais reduções, pela ordem indicada na Tabela 1.
 - A dose tem de ser mantida ou aumentada nos ciclos subsequentes, conforme indicação clínica.

Os doentes devem ser tratados com um mínimo de 4 ciclos de tratamentos com doença ativa.

Tabela 1: Reduções de dose recomendadas para a mielossupressão

Redução de dose	Dose
Primeira	1 comprimido uma vez por dia nos dias 1 a 4
Segunda	1 comprimido uma vez por dia nos dias 1 a 3
Terceira	1 comprimido uma vez por dia nos dias 1, 3 e 5

A neutropenia persistente e a neutropenia febril têm que ser controladas com terapêutica de suporte (ver secção 4.4).

Reações adversas não hematológicas

Para as seguintes reações adversas não hematológicas, os ciclos de tratamento subsequentes devem ser atrasados e retomados após a resolução com a mesma dose ou com uma dose reduzida:

- Creatinina sérica 2 mg/dl ou superior
- Bilirrubina sérica 2 vezes o limite superior do normal (LSN) ou superior
- Alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 2 vezes o LSN ou superior
- Infecção ativa ou não controlada

Os ajustes posológicos para todas as outras reações adversas de Grau 3 ou superior devem seguir as normas orientadoras da instituição.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático. A necessidade de ajuste posológico em doentes com compromisso hepático não foi avaliada. Caso ocorra um agravamento da função hepática, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina $[CrCl] \geq 30$ ml/min/1,73 m²). Devido ao potencial para aumento de reações adversas, os doentes com compromisso renal moderado ($CrCl$ 30 a 59 ml/min/1,73 m²) devem ser monitorizados. Inaqovi não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ($CrCl$ 15 a 29 ml/min/1,73 m²) ou em estádios finais de doença renal ($CrCl < 15$ ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Inaqovi na população pediátrica (com idade inferior a 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Inaqovi destina-se a ser utilizado por via oral. Os comprimidos têm de ser engolidos inteiros, com água, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A fim de evitar o risco de falta de eficácia, não devem ser consumidos alimentos nas 2 horas antes e nas 2 horas após a toma do medicamento (ver secção 4.5).

Os comprimidos não podem ser mastigados, esmagados ou partidos a fim de evitar o contacto com a pele ou a libertação da substância ativa no ar.

Inaqovi é um medicamento citotóxico. Para consultar os procedimentos adequados de manuseamento e eliminação, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Pode ocorrer mielossupressão grave e fatal com o tratamento (ver secção 4.8).

Têm que ser obtidos hemogramas antes do início do tratamento, antes de cada ciclo e de acordo com a indicação clínica para a monitorização da resposta e da toxicidade. Têm que ser administrados fatores de crescimento e terapêuticas anti-infecciosas para tratamento ou profilaxia, conforme adequado. O ciclo seguinte tem que ser atrasado e retomado na mesma dose ou em dose reduzida, conforme recomendado (ver secções 4.2 e 4.8). Os doentes têm de ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de infeção e prontamente tratados.

Neutropenia

Os tratamentos de suporte incluem a administração de antibióticos profiláticos e/ou suporte para a neutropenia com fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF), conforme as normas orientadoras da instituição. Para situações em que a administração tem de ser atrasada, ver a secção 4.2.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (DPI) (incluindo infiltrados pulmonares, pneumonia organizacional e fibrose pulmonar) sem sinais de etiologia infecciosa, em doentes tratados com decitabina por via intravenosa. Os doentes com início agudo ou agravamento inexplicável dos sintomas pulmonares têm de ser cuidadosamente avaliados para excluir a DPI. Se a DPI for confirmada, tem que ser iniciado o tratamento adequado (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estabelecida. A administração do medicamento em doentes com compromisso hepático e em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de compromisso hepático tem de ser efetuada com precaução. Têm de ser efetuados testes de função hepática antes do início da terapêutica, antes de cada ciclo de tratamento e de acordo com as indicações clínicas (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

A utilização em doentes com compromisso renal grave não foi estudada. A administração do medicamento em doentes com compromisso renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) tem de ser efetuada com precaução. Têm de ser efetuados testes de função renal antes do início da terapêutica, antes de cada ciclo de tratamento e de acordo com as indicações clínicas (ver secções 4.2 e 5.2).

Doença cardíaca

Os doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença cardíaca clinicamente instável foram excluídos dos estudos clínicos e, assim, a segurança e eficácia do medicamento nestes doentes não foi estabelecida. No período pós-comercialização foram notificados casos de cardiomiopatia com descompensação cardíaca com decitabina por via intravenosa, em alguns casos reversível após descontinuação do tratamento, redução de dose ou tratamento corretivo (ver secção 4.8). Os doentes, principalmente aqueles com antecedentes de doença cardíaca, têm de ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Síndrome de diferenciação

No período pós-comercialização foram notificados casos de síndrome de diferenciação (também conhecida como síndrome do ácido retinoico) com decitabina por via intravenosa (ver secção 4.8). A síndrome de diferenciação pode ser fatal (ver secção 4.8). Deve ser considerado o tratamento com corticosteroides por via intravenosa em doses elevadas e a monitorização hemodinâmica à primeira evidência de sintomas ou sinais sugestivos de síndrome de diferenciação. O tratamento tem de ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos sintomas e, se retomado, é aconselhada precaução.

Administração de antieméticos

Podem ocorrer náuseas e vômitos durante o tratamento. Deve ser considerada a administração de terapêutica antiemética padrão antes de cada dose, a fim de minimizar as náuseas e vômitos.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre Inaqovi

A decitabina e a cedazuridina não são substratos nem inibidores do citocromo P450 (CYP450); por este motivo, não se esperam interações com inibidores ou indutores CYP.

Inibidores da citidina-desaminase

Uma vez que a decitabina é um substrato da enzima citidina-desaminase (CDA), a qual metaboliza a decitabina dando origem a uma forma desaminada inativa, devem ser evitados outros medicamentos inibidores da CDA, uma vez que a coadministração pode ter como resultado um aumento da exposição à decitabina.

Efeito de Inaqovi sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pela citidina-desaminase

A cedazuridina é um inibidor da CDA e, como tal, aumenta a exposição à decitabina após a administração por via oral. A administração concomitante de Inaqovi com medicamentos metabolizados pela CDA (ou seja, citarabina, gemcitabina, azacitidina) pode resultar no aumento da exposição sistémica com potencial aumento da toxicidade desses medicamentos. A coadministração de Inaqovi com medicamentos metabolizados principalmente pela CDA deve ser evitada.

Alimentos

Foi demonstrado que a exposição global à decitabina é reduzida quando o medicamento é administrado com uma refeição rica em gorduras e calorias (ver secção 4.2.)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial genotóxico da decitabina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar engravidar enquanto estão a ser tratadas com Inaqovi e durante 6 meses após a conclusão do tratamento. Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e ser aconselhados a não conceber enquanto estão a ser tratados com Inaqovi, nem nos 3 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 5.3).

A utilização de decitabina com contraceptivos hormonais não foi estudada.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados em seres humanos sobre a utilização de decitabina e cedazuridina em mulheres grávidas.

Com base nos resultados de estudos de toxicidade embriofetal conduzidos em animais (ver secção 5.3), Inaqovi pode ter efeitos nefastos sobre o feto quando administrado a mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Inaqovi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Antes de iniciar o tratamento, todas as mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez. Se Inaqovi for utilizado durante a gravidez, ou se uma doente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a doente deve ser informada sobre os potenciais perigos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a decitabina, a cedazuridina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Inaqovi é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da decitabina e da cedazuridina na fertilidade em seres humanos. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos foi observada toxicidade ovárica e testicular, incluindo mutagenicidade. Dada a possibilidade de infertilidade como consequência da terapêutica, os homens devem procurar aconselhamento relativamente à conservação de esperma e as mulheres com potencial para engravidar devem procurar aconselhamento relativamente à criopreservação de oócitos antes do início do tratamento. Antes de iniciar o tratamento ou planejar uma gravidez, queira considerar as orientações acima (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Inaqovi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados de que podem sofrer efeitos indesejáveis, como anemia, durante o tratamento. Assim, recomenda-se precaução ao conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do Inaqovi foi avaliada num estudo de fase 3 (ASTX727-02-EU), onde 80 doentes com LMA foram tratados com o medicamento. O perfil geral de segurança de Inaqovi está descrito em baixo e reflete também o perfil de segurança conhecido para a decitabina administrada por via intravenosa.

Entre os 80 doentes sujeitos ao tratamento, a reação adversa medicamentosa mais frequente ($\geq 20\%$) incluindo com grau ≥ 3 foi a trombocitopenia.

As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 20\%$) foram neutropenia febril e pneumonia.

Ocorreram mortes em 24% dos doentes durante o tratamento. As reações adversas mais frequentes que resultaram em morte incluíram pneumonia (8%), sepsia (3%) e hemorragia do sistema nervoso central no contexto de trombocitopenia (3%).

Em 14% dos doentes em tratamento ocorreu a descontinuação permanente do mesmo. A reação adversa mais frequente que resultou na descontinuação foi a pneumonia (5%).

Em 48% dos doentes houve interrupção do tratamento e redução da dose. A reação adversa mais frequente que resultou na interrupção do tratamento e redução da dose foi a mielossupressão, ocorrendo em 19% dos doentes ($n = 15$) (neutropenia [13%, $n = 10$], neutropenia febril [5%, $n = 4$] e trombocitopenia [3%, $n = 2$]). A reação adversa “pneumonia” levou à interrupção do tratamento e redução da dose em 5% dos doentes.

Lista tabelar de reações adversas

A avaliação de segurança das reações adversas baseia-se largamente na experiência com Dacogen em doentes com LMA. A segurança de Inaqovi em doentes adultos foi avaliada numa população de segurança que incluiu doentes com LMA de um estudo de fase 3 (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Dos 80 doentes tratados com Inaqovi, 38% foram expostos durante 6 meses ou mais e 6% foram expostos durante mais de um ano.

A Tabela 2 indica as reações adversas medicamentosas associadas a Inaqovi ($N = 80$) ou que foram associadas à decitabina intravenosa, de acordo com o sistema de classes de órgãos (system organ classes, SOC) da base de dados MedDRA. Dentro de cada SOC, as reações adversas medicamentosas estão organizadas por frequência e depois apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A categoria de frequência para cada reação medicamentosa adversa é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas observadas com Inaqovi ou com terapia com decitabina por via intravenosa em doentes com LMA

SOC MedDRA	Termo MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Todos os graus CTCAE		Graus 3-4 CTCAE	
		%	Frequência	%	Frequência
Infeções e infestações	Todas as outras infeções (virais, bacterianas, fúngicas) ^b	50,0	Muito frequentes	25,0	Muito frequentes
	Pneumonia ^c	23,8	Muito frequentes	18,8	Muito frequentes
	Sepsia ^d	10,0	Muito frequentes	6,3	Frequentes
	Infeção do trato urinário ^e	17,5	Muito frequentes	2,5	Frequentes
	Sinusite (incluindo fúngica ^f e bacteriana ^g)	2,5	Frequentes	2,5	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia ^h	81,3	Muito frequentes	67,5	Muito frequentes
	Trombocitopenia ^{h,i}	73,8	Muito frequentes	67,5	Muito frequentes
	Anemia ^h	67,5	Muito frequentes	60,0	Muito frequentes
	Neutropenia ^{h,j}	41,8	Muito frequentes	41,8	Muito frequentes
	Neutropenia febril	28,8	Muito frequentes	26,3	Muito frequentes
	Pancitopenia ^k	Desconhecida	Pouco frequentes ^k	Desconhecida	Pouco frequentes ^k
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Síndrome de diferenciação ^l	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia ^{h,m}	61,1	Muito frequentes	4,2	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ⁿ	2,5	Frequentes	Desconhecida	Frequentes ⁿ
Cardiopatias	Cardiomiopatia ^o	Desconhecida	Pouco frequentes	Desconhecida	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe ⁿ	6,3	Frequentes	Desconhecida	Frequentes ⁿ
	Doença pulmonar intersticial ^l	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida

SOC MedDRA	Termo MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Todos os graus CTCAE		Graus 3-4 CTCAE	
		%	Frequência	%	Frequência
Perturbações gastrointestinais	Estomatite ^p	10,0	Muito frequentes	1,3	Frequentes
	Náuseas ^q	21,3	Muito frequentes	Desconhecida	Pouco frequentes ^q
	Diarreia ^f	13,8	Muito frequentes	Desconhecida	Frequentes ^f
	Vômitos ^r	12,5	Muito frequentes	Desconhecida	Frequentes ^r
	Colite neutropénica ^s	1,3	Frequentes	1,3	Frequentes
Afeções hepáticas	Aspartato aminotransferase aumentada ^{h,t}	30,6	Muito frequentes	2,8	Frequentes
	Alanina aminotransferase aumentada ^{h,u}	28,8	Muito frequentes	2,7	Frequentes
	Fosfatase alcalina aumentada ^{h,v}	43,7	Muito frequentes	0	Não aplicável
	Bilirrubina aumentada ^{h,w,q}	23,3	Muito frequentes	Desconhecida	Pouco frequentes ^f
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatose neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet) ^x	Desconhecida	Pouco frequentes ^x	Não aplicável ^y	Não aplicável ^y
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ^z	23,8	Muito frequentes	1,3	Frequentes

^a A categoria de frequência correspondente a cada reação adversa medicamentosa baseia-se na convenção CIOMS III

^b Os termos agrupados incluem abscesso anal, infecção anorretal, bacteremia, inflamação do tecido celular, celulite estafilocócica, infecção pelo coronavírus, teste do coronavírus positivo, bacteremia enterocócica, enterocolite viral, eritema, bacteremia por *Escherichia*, foliculite, furúnculo, tumefação gengival, infecção pelo vírus do herpes, infecção, bacteremia por *Klebsiella*, congestão nasal, nasofaringite, candidíase oral, herpes oral, candidíase orofaríngea, otite externa, periodontite, faringite, poliserosite, bacteremia por *Pseudomonas*, bacteremia estafilocócica, infecção estafilocócica, bacteremia estreptocócica, infecção das vias respiratórias, infecção cutânea, abscesso dentário, infecção dentária, infecção das vias respiratórias superiores, infecção por vírus *varicela zoster*

^c Os termos agrupados incluem bronquite, pneumonia

^d Os termos agrupados incluem sepsia, choque séptico, candidíase sistêmica, urosepsia

^e Os termos agrupados incluem bacteriúria, cistite, disúria, infecção do trato urinário por *Escherichia*, infecção do trato urinário, infecção enterocócica das vias urinárias

^f Os termos agrupados incluem sinusite por *Aspergillus*, sinusite fúngica

^g No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada sinusite bacteriana; contudo, foi observada sinusite (organismo não especificado) em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “frequentes” (3%, 1%)

^h Com base em valores laboratoriais

ⁱ A trombocitopenia pode dar origem a hemorragias e reações hemorrágicas que podem ser fatais

^j Neutrófilos diminuídos (n = 79)

^j No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada pancitopenia, incluindo casos fatais; contudo, estes foram observados em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “raros” (< 1%).

^l No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada síndrome de diferenciação ou doença pulmonar intersticial; contudo, estas foram observadas em contexto de pós-comercialização com a utilização de decitabina por via intravenosa.

^m Hiperglicemia (n = 72)

- ⁿ No ensaio clínico com Inaqovi não foram observadas cefaleias nem epistaxe de grau 3-4; contudo, estas foram observadas em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “frequentes” (1% e 2%)
- ^o No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada cardiomiopatia; contudo, esta foi observada em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “raros” (< 1%)
- ^p Os termos agrupados incluem úlcera aftosa, glossite, mal-estar bucal, mal-estar orofaríngeo, dor orofaríngea, estomatite, ulceração da língua, dor de dentes
- ^q No ensaio clínico com Inaqovi não foram observadas náuseas e bilirrubina aumentada, grau 3-4; contudo, estas foram observadas em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “raros” (< 1%).
- ^r No ensaio clínico com Inaqovi não foram observados diarreia e vômitos, grau 3-4; contudo, estes foram observados em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa, com a frequência “frequentes” (2% e 1%)
- ^s No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada tífite (incluindo casos fatais); contudo, esta foi observada em contexto de pós-comercialização com a utilização de decitabina por via intravenosa.
- ^t Aspartato aminotransferase aumentada (n = 72)
- ^u Alanina aminotransferase aumentada (n = 73)
- ^v Fosfatase alcalina aumentada (n = 71)
- ^w Bilirrubina aumentada (n = 73)
- ^x No ensaio clínico com Inaqovi não foi observada dermatose neutrofilica febril; contudo, esta foi observada em ensaios clínicos com decitabina por via intravenosa (todos os graus), com a frequência “raras” (< 1%).
- ^y Não aplicável (grau 3-4): Não foram observadas reações adversas medicamentosas nem com Inaqovi nem com decitabina por via intravenosa, tanto nos ensaios clínicos como na pós-comercialização.
- ^z Os termos agrupados incluem calafrios e pirexia

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos)

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas medicamentosas hematológicas

As reações adversas medicamentosas hematológicas relatadas mais frequentemente, associadas ao tratamento com Inaqovi incluíram leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febril. Estas reações adversas medicamentosas são manifestações da mielossupressão e podem apresentar-se como pancitopenia.

Foram descritas reações adversas medicamentosas graves relacionadas com hemorragia, como hemorragia gastrointestinal e hemorragia cerebral e hemorragia cerebral no contexto de trombocitopenia grave em doentes em tratamento. Também podem ocorrer hemorragias nos olhos, pele e mucosas (bucal e anorretal).

As reações adversas medicamentosas hematológicas têm de ser controladas através da monitorização de rotina dos hemogramas e da administração precoce de tratamentos de suporte, se necessário. Os tratamentos de suporte incluem a administração de antibióticos em profilaxia e/ou tratamento de suporte com fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) para a neutropenia e transfusões para a anemia ou trombocitopenia, conforme as normas orientadoras da instituição. Para as situações em que o tratamento tem de ser adiado, ver a secção 4.2.

Reações adversas medicamentosas graves a infeções e infestações

Foram reportadas reações adversas medicamentosas graves com resultados potencialmente fatais relacionadas com infeções, tais como choque séptico, sepsia, pneumonia e outras infeções (virais, bacterianas, fúngicas) em doentes em tratamento.

Perturbações gastrointestinais

Foi reportada a ocorrência de enterocolite, incluindo colite neutropénica, durante o tratamento. A enterocolite pode desencadear complicações sépticas e estar associada a resultados fatais.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo infiltrados pulmonares, pneumonia organizacional e fibrose pulmonar) sem sinais de etiologia infecciosa, em doentes em tratamento com decitabina por via intravenosa.

Síndrome de diferenciação

Foram notificados casos de síndrome de diferenciação (também conhecida como síndrome de ácido retinóico) em doentes em tratamento com decitabina por via intravenosa. A síndrome de diferenciação pode ser fatal e os sintomas e observações clínicas incluem dificuldade respiratória, infiltrados pulmonares, febre, erupção cutânea, edema pulmonar, edema periférico, ganho rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensão e disfunção renal. A síndrome de diferenciação pode ocorrer com ou sem leucocitose concomitante. Também pode ocorrer síndrome de transudação capilar e coagulopatia (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Idosos

Dos 80 doentes em estudos clínicos tratados com Inaqovi, 39% tinham menos de 75 anos e 61% idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre doentes com idade igual ou superior a 75 anos e doentes mais novos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem pode causar aumento da mielossupressão e infeções relacionadas com a neutropenia, como pneumonia e sepsia.

Tratamento

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem deste medicamento. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas e instituída a terapêutica sintomática adequada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, antimetabolitos, análogos de pirimidina; inibidores da citidina-desaminase; Código ATC: L01BC58.

Mecanismo de ação

A decitabina é um inibidor metabólico de nucleosídeos que se pensa exercer os seus efeitos antineoplásicos após fosforilação e incorporação direta no ADN e inibição da ADN-metiltransferase, causando hipometilação do ADN e diferenciação celular e/ou apoptose. A hipometilação induzida pela decitabina nas células neoplásicas pode restaurar a função normal de genes que são críticos para o controlo da diferenciação e proliferação celulares. Em células de divisão rápida, a citotoxicidade da decitabina também pode ser atribuída à formação de adutos covalentes entre a ADN-metiltransferase e a decitabina incorporada no ADN.

A citidina-desaminase (CDA) é uma enzima responsável pela degradação dos nucleosídeos de citidina, incluindo o análogo da citidina denominado decitabina. Níveis elevados de CDA no trato gastrointestinal e fígado degradam rapidamente estes nucleosídeos e impedem ou limitam a sua biodisponibilidade oral. A cedazuridina inibe a CDA. A administração oral de cedazuridina com decitabina aumenta a exposição sistémica à decitabina através da inibição do metabolismo de primeira passagem no trato digestivo e fígado pela CDA.

Eficácia e segurança clínicas

Inaqovi foi avaliado num estudo de fase 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264) cruzado com 2 ciclos e 2 sequências, em regime aberto e aleatorizado que incluiu doentes adultos com LMA *de novo* ou LMA secundária, conforme definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que não eram candidatos à quimioterapia de indução padrão. Um total de 89 doentes foram aleatorizados 1:1 para tratamento com Inaqovi (35 mg de decitabina e 100 mg cedazuridina) por via oral no Ciclo 1 e decitabina (20 mg/m²) por via intravenosa no Ciclo 2 (n = 44) ou a sequência inversa (n = 45). Tanto Inaqovi como a decitabina intravenosa foram administrados uma vez por dia nos dias 1 a 5 do ciclo de 28 dias. Ao iniciar o Ciclo 3, todos os doentes foram tratados com Inaqovi por via oral uma vez por dia nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias até à progressão da doença, morte ou toxicidade inaceitável. A dois dos doentes aleatorizados não foi administrado qualquer dos tratamentos do estudo e quinze foram tratados apenas no Ciclo 1: 8 com Inaqovi e 7 com decitabina por via intravenosa.

A mediana da duração do tratamento foi de 5 meses (intervalo de 0 a 18 meses).

As características demográficas e do momento basal da doença são indicadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características demográficas e do momento basal (fase 3)

Características	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Idade (anos)	
Mediana (mín., máx.)	78 (61, 92)
Sexo (%)	
Masculino	54 (60,7)
Feminino	35 (39,3)
Pontuação de Desempenho ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Categoria da doença (%)	
LMA <i>de novo</i>	57 (64,0)
LMA secundária	32 (36,0)
SMD	18 (20,2)

Características	Fase 3 Inaqovi (N = 89)
Outros antecedentes de doença hematológica	7 (7,9)
SMD relacionada com a terapêutica	7 (7,9)
Terapêutica anterior com AHM (%)	
Azacitidina prévia	2 (2,2)
Dependência de transfusão^a (%)	
Dependência de transfusão de GV	37 (41,6)
Dependência de transfusão de plaquetas	14 (15,7)

^a Definida como a documentação de 2 ou mais unidades de transfusão no espaço de 56 dias após o primeiro dia do tratamento do estudo.

LMA = leucemia mieloide aguda; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental); AHM = agente hipometilante; SMD = síndrome mielodistrófica; GV = glóbulos vermelhos.

A variável primária de resultados do estudo de fase 3 foi a AUC cumulativa da decitabina em 5 dias entre Inaqovi e decitabina por via intravenosa. Inaqovi obteve exposições na AUC_{0-24 h} equivalentes às da perfusão intravenosa de decitabina a 20 mg/m² (ver secção 5.2).

Os parâmetros secundários de eficácia incluíram a resposta completa (RC) e a taxa de conversão da dependência de transfusão para a respetiva independência. Os resumos descritivos de eficácia são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados da eficácia em doentes com LMA no estudo ASTX727-02-EU AML (fase 3)

Parâmetros de eficácia	Inaqovi (N = 89)
Resposta completa (%) [IC 95%]	21 [13,4; 31,3]
Mediana da duração da RC* - meses [IC 95%]	5,8 [3,3; NA]
Mediana do tempo até à RC - meses [intervalo]	3,0 [1,8; 7,4]
Resposta completa [†] (%) [IC 95%]	32 [22,0; 42,2]

* Desde o início da RC até à recorrência ou morte

† A RG incluiu doentes com a melhor resposta de RC, iRC e RP

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; NA = não avaliável; RG = resposta global; RP = resposta parcial.

Um doente foi considerado independente da transfusão se não efetuou transfusões nem de GV nem de plaquetas após o tratamento durante um mínimo de 56 dias consecutivos. Entre um total de 41 doentes (de 87 doentes tratados) que eram dependentes de transfusões de GV e/ou de plaquetas no momento basal, 14 (34%) tornaram-se independentes das respetivas transfusões durante qualquer período de 56 dias posterior ao momento basal. Dos 46 doentes que eram independentes da transfusão quer de GV quer de plaquetas no momento basal, 12 (26%) permaneceram independentes de transfusão durante qualquer período de 56 dias posterior ao momento basal.

População pediátrica

A obrigação de apresentar os resultados de estudos com Inaqovi num ou mais subconjuntos da população pediátrica em LMA foi diferida pela Agência Europeia de Medicamentos. Ver a secção 4.2 para informações relativas à utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) da decitabina e da cedazuridina foram estudados após a administração de Inaqovi na dose recomendada em doentes com síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) e LMA.

Com a dose recomendada de Inaqovi por 5 dias consecutivos, foram obtidas exposições de decitabina na AUC equivalentes às obtidas com a perfusão intravenosa de decitabina a 20 mg/m². A taxa da média geométrica (TMG) total da AUC_{0-24 h} da decitabina em 5 dias entre Inaqovi e decitabina por via intravenosa foi de 99% para doentes com SMD/LMMC e de 100% para doentes com LMA (intervalos de confiança [IC] de 90%, 93%, 106% e 91%, 109% para SMD/LMMC e LMA, respetivamente).

No estado estacionário (alcançado com a segunda administração), as concentrações plasmáticas circulantes foram tipicamente 1,8 vezes e 1,1 vezes superiores às concentrações plasmáticas da decitabina e cedazuridina no dia 1, respetivamente.

Na população com SMD (o maior número de participantes disponíveis; os dados de LMA foram semelhantes), a média (% do coeficiente de variação [CV]) da exposição à decitabina na AUC_{0-24 h} no estado estacionário foi de 189 (55%) ng × h/ml e a C_{max} foi de 145 (55%) ng/ml. A média da exposição à cedazuridina na AUC_{0-24 h} no estado estacionário (dia 2) foi de 3290 (45%) ng × h/ml e a C_{max} foi de 349 (49%) ng/ml.

Absorção

Após a administração oral de Inaqovi, a mediana do tempo até à concentração máxima (t_{max}) no estado estacionário foi de 3 horas (intervalo: 0,5 a 7,9) para a cedazuridina e 1 hora (intervalo: 0,3 a 3) para a decitabina. A coadministração com cedazuridina aumentou a biodisponibilidade relativa da decitabina oral para atingir as exposições sistémicas na AUC observadas com a decitabina intravenosa. A biodisponibilidade da cedazuridina foi de 20,7% (intervalo: 12,7% a 25,6%).

Num estudo cruzado de efeito alimentar realizado em 16 doentes, a administração do medicamento com uma refeição com alto teor de gordura e calorias reduziu a exposição global à decitabina (AUC) em aproximadamente 40% e a C_{max} em 54%. O tempo até à concentração máxima (t_{max}) de cedazuridina foi ligeiramente atrasado, mas a sua exposição sistémica não foi significativamente afetada pela refeição.

Distribuição

Decitabina

A decitabina liga-se às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* em aproximadamente 5%. A média geométrica (CV%) do volume aparente de distribuição no estado estacionário é de 417 l (54%).

Cedazuridina

A cedazuridina liga-se às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* em aproximadamente 35%. A média geométrica (CV%) do volume aparente de distribuição da cedazuridina no estado estacionário é de 296 l (51%).

Biotransformação

Decitabina

A decitabina é metabolizada principalmente por desaminação pelas citidina-desaminases e também por degradação físico-química em condições fisiológicas.

Cedazuridina

A principal via metabólica para a cedazuridina é a conversão no seu epímero por conversão físico-química na pré-absorção pelo trato GI.

Eliminação

Decitabina

Após uma administração única de Inaqovi por via oral, a semivida ($t_{1/2}$) média (CV%) de eliminação terminal da decitabina foi de 1,2 (23%) horas. A depuração aparente (CL/F) da via oral foi de 197 l/h no estado estacionário. A principal via de eliminação da decitabina é metabólica/degradação. Os metabolitos e produtos da degradação são principalmente excretados por via renal.

Cedazuridina

Após uma dose única de Inaqovi por via oral, a $t_{1/2}$ média (CV%) da cedazuridina foi de 6,3 (18%) horas. A depuração aparente (CL/F) média (CV%) após administração oral foi de 25,6 (159%)l/h no estado estacionário.

As duas principais vias de eliminação da cedazuridina são a via renal enquanto substância original e a conversão no seu epímero (que é depois excretado por via renal). Após uma única administração de 100 mg de cedazuridina radiomarcada por via oral, 46% (17,1% inalterada) da dose administrada foi recuperada na urina e 51% nas fezes.

Linearidade/não linearidade

Foi observado um aumento aproximadamente proporcional à dose nas concentrações máximas (C_{max}) e na AUC ao longo do intervalo de administração para a decitabina num intervalo de doses de 20 mg a 40 mg em combinação com 100 mg de cedazuridina.

As exposições à cedazuridina no intervalo de doses avaliado entre 40 mg a 100 mg uma vez por dia foram proporcionais à dose.

Populações especiais

A idade, o sexo, o peso corporal e a área de superfície corporal não tiveram efeito clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos da decitabina ou da cedazuridina após a administração de Inaqovi.

Compromisso renal

As farmacocinéticas da decitabina e cedazuridina não foram formalmente estudadas em doentes com compromisso da função renal. Foram incluídos nos estudos clínicos doentes com função renal normal (N = 65), bem como doentes com compromisso renal ligeiro (N = 129) e moderado (N = 103). O compromisso renal aumenta a exposição à cedazuridina (uma vez que a eliminação renal da substância original é uma importante via de eliminação) e aumenta também potencialmente a exposição à decitabina

(devido à inibição do metabolismo da decitabina causada pelo aumento da exposição à cedazuridina). A decitabina é principalmente metabolizada e não excretada por via renal na sua forma inalterada. Apenas foram incluídos nos estudos três doentes com compromisso renal grave e nenhum com doença em fase terminal. Ver também as seções 4.2 e 4.4.

Compromisso hepático

As farmacocinéticas da decitabina e cedazuridina não foram formalmente estudadas em doentes com compromisso hepático. Foram incluídos nos estudos clínicos muito poucos doentes com compromisso hepático. Não são esperados grandes efeitos do compromisso hepático na exposição à decitabina ou à cedazuridina, uma vez que a cedazuridina não é metabolizada pelo fígado e que decitabina é metabolizada pela citabina-desaminase, que está presente em vários tecidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade, mutagénese e compromisso da fertilidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com decitabina, cedazuridina ou a sua combinação.

A decitabina foi mutagénica em estudos *in vitro* e *in vivo*. A decitabina aumentou a frequência de mutações em células de linfoma murino L5178Y e ocorreram mutações num transgene Lac-I de *Escherichia coli* no ADN cólico de ratinhos tratados com decitabina. A decitabina provocou reorganização cromossómica em larvas de moscas da fruta.

A cedazuridina foi mutagénica no ensaio de ensaio de reversão de mutação bacteriana (Teste de Ames) e foi genotóxica no estudo de aberração cromossómica *in vitro* utilizando linfócitos humanos. A cedazuridina foi negativa para a avaliação da genotoxicidade em três estudos *in vivo*, incluindo o teste de micronúcleos em ratinho, o ensaio Comet e o ensaio Pig-A.

Estudos de fertilidade e de toxicidade em doses repetidas em animais mostraram resultados adversos na função reprodutiva e na fertilidade.

Em ratinhos machos aos quais foram administradas injeções intraperitoneais de 0,15, 0,3 ou 0,45 mg/m² de decitabina (aproximadamente 0,3% a 1% da dose clínica recomendada) 3 vezes por semana durante 7 semanas, ocorreu perda de peso dos testículos, foram observadas alterações histológicas e encontradas diminuições significativas no número de espermatozoides nas doses $\geq 0,3$ mg/m². Em fêmeas acasaladas com machos aos quais foram administrados $\geq 0,3$ mg/m² de decitabina, a taxa de gravidez foi reduzida e as perdas na fase de pré-implantação aumentaram significativamente.

Foi administrada decitabina por via oral a ratos machos em doses de 0,75, 2,5 e 7,5 mg/kg/dia em ciclos de 5 dias com administração e 23 dias sem administração, durante um total de 90 dias. Foi observado baixo peso dos testículos e epidídimos e número de espermatozoides reduzido com doses $\geq 0,75$ mg/kg (aproximadamente ≥ 3 vezes a exposição em doentes na dose clínica recomendada com base na AUC).

Foi administrada cedazuridina por via oral a ratinhos machos e fêmeas em doses de 100, 300 ou 1000 mg/kg/dia em ciclos de 7 dias com administração e 21 dias sem administração durante um total de 91 dias. Foram observadas reações adversas, incluindo alterações na histologia dos testículos, epidídimo e ovários, bem como redução do número de espermatozoides, com a dose de 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 108 vezes a exposição nos doentes na dose clínica recomendada). Estes resultados demonstraram evidências de reversibilidade após 3 semanas sem administração.

Efeitos teratogênicos

A evidência da literatura indica que a decitabina tem potencial carcinogênico. Os dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* fornecem evidências suficientes de que a decitabina tem potencial genotóxico. Dados da literatura também indicam que a decitabina tem efeitos adversos em todos os aspectos do ciclo reprodutor, incluindo fertilidade, desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pós-natal. Estudos de toxicidade de dose repetida multiciclo realizados em ratos e coelhos indicaram que a toxicidade primária foi a mielossupressão, incluindo efeitos na medula óssea, o que foi reversível após cessação do tratamento. Também foi observada toxicidade gastrointestinal e, nos machos, atrofia testicular, que não foi reversível nos períodos de recuperação programados.

A administração de decitabina a ratos neonatos/juvenis apresentou um perfil de toxicidade geral comparável ao dos ratos mais velhos. Quando os ratos neonatos /juvenis foram tratados com doses indutoras de mielossupressão, o desenvolvimento neurocomportamental e a capacidade reprodutiva não foram afetados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada
Hipromelose (E464)
Croscarmellose sódica (E466)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Polietilenoglicol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/alumínio com excicante laminado (3 camadas de alumínio-plástico formado a frio).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento seguro dos comprimidos revestidos por película de Inaqovi

O manuseamento dos comprimidos revestidos por película de Inaqovi deve seguir as normas de manuseamento de medicamentos citotóxicos de acordo com as recomendações e/ou regulamentações locais em vigor.

Desde que o revestimento exterior do comprimido esteja intacto, o manuseio dos comprimidos revestidos por película não apresenta riscos.

Os comprimidos revestidos por película de Inaqovi não podem ser esmagados ou divididos.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais relevantes em termos da eliminação de medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1756/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
decitabina/cedazuridina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 35 mg de decitabina e 100 mg de cedazuridina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
5 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1756/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos
decitabine/cedazuridine

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

decitabina/cedazuridina
(decitabine/cedazuridine)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Inaqovi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Inaqovi
3. Como tomar Inaqovi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inaqovi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Inaqovi e para que é utilizado

O que é Inaqovi

Inaqovi é um medicamento para o cancro. Contém as substâncias ativas decitabina e cedazuridina.

Para que é utilizado Inaqovi

Inaqovi é utilizado sozinho para tratar a leucemia mieloide aguda (LMA) em adultos, quando a quimioterapia não é considerada adequada. Se-lhe-á administrado Inaqovi quando lhe for diagnosticada LMA pela primeira vez.

A LMA é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos chamados células mieloides. Na LMA, as células mieloides multiplicam-se e crescem muito depressa na medula óssea e no sangue.

Como funciona Inaqovi

Inaqovi contém duas substâncias ativas que funcionam de modos diferentes. A decitabina atua impedindo as células cancerosas de crescer. Também mata células cancerosas. A cedazuridina não afeta diretamente as células cancerosas, mas inibe a degradação da decitabina. Isto aumenta a quantidade de decitabina que está disponível no corpo e, portanto, ajuda a aumentar os efeitos da decitabina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Inaqovi

Não tome Inaqovi

- se tem alergia à decitabina ou à cedazuridina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está a amamentar (ver secção 2, Amamentação).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Inaqovi se:

- tiver problemas de pulmões
- tiver problemas de fígado
- tiver problemas de rins
- tiver problemas de coração

Mielossupressão e “síndrome de diferenciação”

Inaqovi pode causar mielossupressão grave (uma condição em que a medula óssea não consegue produzir células sanguíneas suficientes) ou uma reação imunitária grave chamada “síndrome de diferenciação”.

Ambas podem ser fatais.

Procure assistência médica urgente se notar quaisquer sinais e sintomas (para informações sobre os sintomas, ver a secção 4).

Doença cardiovascular

Fale com o seu médico se tiver antecedentes de problemas de coração, para que possa ser monitorizado relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Exames ao sangue

Ser-lhe-ão feitos exames ao sangue durante o tratamento. Estes terão lugar antes de iniciar o tratamento com Inaqovi no início de cada ciclo de tratamento ou se observar quaisquer sinais e sintomas de mielossupressão. Estes exames destinam-se a verificar que:

- tem células sanguíneas suficientes e
- o seu fígado e rins estão a funcionar devidamente

O seu médico pode alterar ou atrasar a sua dose de Inaqovi. O seu médico também pode dar-lhe medicamentos para ajudar a prevenir infeções.

Crianças e adolescentes

As crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não devem ser tratadas com Inaqovi. Este medicamento não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Inaqovi

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos antes de iniciar o tratamento com Inaqovi.

Inaqovi pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam, em especial se também estiver a tomar os medicamentos seguintes para tratamento:

- do cancro, como citarabina, gemcitabina ou azacitidina

Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não deve tomar Inaqovi durante a gravidez, uma vez que pode prejudicar o bebé durante a gestação. Se tem capacidade para engravidar, é recomendado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Inaqovi.

Contraceção

As mulheres com capacidade para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Inaqovi e nos seis meses após terem tomado a última dose deste medicamento.

Homens com parceiras com capacidade para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Inaqovi e nos três meses após a última dose.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção mais eficazes.

Amamentação

Não amamentar durante o tratamento com Inaqovi. Isto deve-se ao facto de desconhecer se Inaqovi passa para o leite materno e se poderá afetar negativamente o bebé.

Fertilidade masculina e feminina

Inaqovi pode afetar a fertilidade. Desconhece-se se o efeito sobre a fertilidade é permanente. Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se tiver alguma preocupação ou se desejar conservar o seu esperma ou congelar os seus óvulos antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Inaqovi pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Se se sentir cansado ou tonto depois de tomar Inaqovi, não conduza nem utilize ferramentas ou maquinaria até se sentir melhor.

Inaqovi contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como tomar Inaqovi

Este medicamento ser-lhe-á prescrito por um médico experiente na utilização de medicamentos para o cancro. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é 1 comprimido uma vez por dia durante os primeiros 5 dias de cada ciclo de tratamento. A isto seguem-se 23 dias sem tomar o medicamento. Um ciclo de tratamento tem 28 dias.

- Engula os comprimidos inteiros, com água, aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos, a fim de evitar o contacto com a pele ou a libertação de pó do medicamento no ar.
- Uma vez que tomar Inaqovi com alimentos pode diminuir o efeito do medicamento, Inaqovi deve ser tomado sem alimentos. Tome Inaqovi 2 horas antes ou 2 horas depois de uma refeição.

Habitualmente, irá tomar Inaqovi durante pelo menos 4 ciclos. O seu médico fará exames de sangue regulares para verificar o quão bem está a responder ao tratamento. O seu médico pode atrasar a administração e alterar o número total de ciclos, dependendo de quão bem estiver a responder ao tratamento.

Se vomitar

Se vomitar após uma administração, não tome qualquer dose adicional nesse dia. Tome a próxima dose no dia seguinte, à hora habitual.

O seu médico pode prescrever-lhe medicamentos adicionais para tomar antes de cada administração de Inaqovi, a fim de evitar que se sinta enjoado ou que vomite durante o tratamento.

Se tomar mais Inaqovi do que deveria

A sobredosagem pode resultar em mielossupressão, sepsia ou pneumonia (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis). Se tomar mais Inaqovi do que deveria, deve procurar **cuidados médicos urgentes**.

Caso se tenha esquecido de tomar Inaqovi

Se se esquecer de uma toma até 12 horas após o horário a que habitualmente é tomada, deverá tomar a dose em falta o mais rapidamente possível e retomar o regime posológico diário habitual.

Se se esquecer de uma toma durante 12 horas ou mais: não deverá tomar a dose em falta e deve tomar a dose seguinte no dia seguinte, à hora habitual. Prolongue o período de administração por um ou mais dias até que tenha concluído um total de 5 doses em cada ciclo.

Se parar de tomar Inaqovi

Se parar de tomar este medicamento, o seu cancro pode deixar de estar controlado e os seus sintomas de cancro podem voltar a manifestar-se. Por este motivo, só deve deixar de tomar este medicamento se o médico lhe disser para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- **febre:** pode ser um sinal de uma infeção causada pelos baixos níveis de glóbulos brancos (**muito frequente** - pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
- **dor no peito ou falta de ar (com ou sem febre ou tosse):** podem ser sinais de pneumonia (**muito frequente**- pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) ou de inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial - frequência desconhecida).
- **sangramento, incluindo sangue nas fezes, sangramento pelo nariz ou fazer nódoas negras com maior facilidade:** isto pode ser um sintoma de níveis baixos de células sanguíneas (plaquetas e glóbulos vermelhos) (**frequente** - pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- **dificuldade em movimentar-se, falar, compreender ou ver; dores de cabeça súbitas e intensas, convulsões, torpor ou fraqueza em qualquer parte do corpo:** estes podem ser sinais de hemorragia no interior da sua cabeça (**frequente** - pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- **sensação de tonturas ou desmaio, confusão ou desorientação, fraqueza, diminuição da micção, diarreia, sensação de enjojo/vómitos, febre, calafrios ou sensação de muito frio, pele fria e húmida ou suores ou tosse:** estes podem ser sinais de uma infeção do sangue (sepsia) (**muito frequente** - pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
- **febre, tosse, dificuldade em respirar, erupção cutânea, diminuição da urina, hipotensão (tensão baixa), inchaço dos braços ou pernas e perda rápida de peso:** estes podem ser sinais de uma reação imunitária grave (síndrome de diferenciação) (frequência desconhecida).

Outro efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infecção do trato urinário
- infecção causada por bactérias, vírus ou fungos
- valores elevados da glicose no sangue
- úlceras na boca ou na língua por causa da inflamação dolorosa do revestimento interno da boca
- diarreia
- enjoos e vômitos
- alterações nos exames funcionais do fígado (aumento da ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- inflamação dos seios nasais
- dor de cabeça
- inflamação dos intestinos (colite neutropénica)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- queda do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas
- febre súbita com várias manchas dolorosas vermelhas ou vermelho-azuladas em relevo, habitualmente nos braços, pernas, tronco, face ou pescoço. (“Dermatose neutrofílica febril aguda” ou “Síndrome de Sweet”)
- doença do músculo cardíaco

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Inaqovi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL e no blister em fita, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Inaqovi

- As substâncias ativas são a decitabina e a cedazuridina. Cada comprimido revestido por película contém 35 mg de decitabina e 100 mg de cedazuridina.

- Os outros componentes são:
Inaqovi contém lactose e sódio, ver secção 2.
Núcleo do comprimido
Lactose monoidratada, hipromelose (E464), croscarmelose sódica (E466), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio (E572).
Revestimento por película
álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol (E1203), talco (E553b), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Inaqovi e conteúdo da embalagem

Inaqovi são comprimidos vermelhos, ovais, biconvexos com 14 mm de diâmetro, lisos numa das faces e com a gravação “H35” na outra.

São disponibilizados em embalagens de blister de folha de alumínio contendo 5 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65.561
04013 Latina Scalo (LT)
Itália

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.