

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține decitabină 35 mg și cedazuridină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 306 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat de culoare roșie, de formă ovală biconvexă, cu diametrul de 14 mm, simplu pe o față și cu inscripția „H35” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inaqovi este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată, care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Inaqovi este de 1 comprimat o dată pe zi, în Zilele 1 până la 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Ciclurile se vor repeta la fiecare 28 de zile. Tratamentul trebuie continuat timp de minimum 4 cicluri până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Un răspuns complet sau parțial poate dura mai mult de 4 cicluri.

- Nu se recomandă înlocuirea cu un medicament intravenos cu decitabină în cadrul unui ciclu.
- Trebuie luată în considerare premedicația cu tratament antiemetic standard înainte de fiecare doză pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile (vezi pct. 4.4).

- Trebuie luată în considerare o amânare sau o reducere a dozei pe ciclu pentru pacienții care prezintă toxicități hematologice și nehematologice (vezi „Ajustările dozei”).

Doză omisă sau urmată de vărsături

- Dacă pacientul omite o doză și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta era administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de administrare zilnică normală.
- Dacă pacientul omite o doză cu 12 ore sau mai mult, pacientul trebuie să aștepte și să ia doza omisă a doua zi la ora obișnuită și apoi să prelungească perioada de administrare cu o zi pentru fiecare doză omisă pentru a completa 5 doze zilnice pentru fiecare ciclu.
- Dacă pacientul vomită în urma administrării dozei, nu se va lua nicio doză suplimentară în ziua respectivă. Următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită și se reia doza zilnică normală, fără prelungirea perioadei de administrare a dozelor.

Ajustările dozei

Reacții adverse hematologice

Ciclul următor trebuie amânat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ și trombocitele sunt mai mici de $50 \times 10^9/l$ în absența unei boli active. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată până când NAN este de $1,0 \times 10^9/l$ sau mai mare și trombocitele sunt de $50 \times 10^9/l$ sau mai mari.

În absența bolii active:

- Dacă are loc o recuperare hematologică (NAN de cel puțin $1,0 \times 10^9/l$ și trombocite de cel puțin $50 \times 10^9/l$) în termen de 2 săptămâni de la ultimul ciclu de tratament, tratamentul trebuie continuat la aceeași doză.
- În cazul în care nu se produce recuperarea hematologică (NAN cel puțin $1,0 \times 10^9/l$ și trombocite cel puțin $50 \times 10^9/l$) în termen de 2 săptămâni de la ultimul ciclu de tratament:
 - Tratamentul trebuie amânat cu până la 2 săptămâni suplimentare ȘI
 - Pacientul trebuie să reia tratamentul la o doză redusă în Zilele 1 până la 4. Trebuie avute în vedere reduceri suplimentare ale dozei în ordinea enumerată în Tabelul 1 dacă mielosupresia persistă după o reducere a dozei.
 - Doza trebuie menținută sau crescută în ciclurile ulterioare, conform indicațiilor clinice.

Pacienții trebuie să fie tratați cu minimum 4 cicluri de tratamente cu boală activă.

Tabelul 1: Reduceri de doză recomandate pentru mielosupresie

Reducerea dozei	Doză
Prima	1 comprimat o dată pe zi în Zilele 1 până la 4
A doua	1 comprimat o dată pe zi în Zilele 1 până la 3
A treia	1 comprimat o dată pe zi în Zilele 1, 3 și 5

Neutropenia severă persistentă și neutropenia febrilă trebuie gestionate cu tratament de susținere (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse nehematologice

Ciclurile ulterioare de tratament trebuie amânate în cazul în care apar următoarele reacții adverse nehematologice și trebuie reluate la aceeași doză sau la o doză redusă după rezolvarea acestora:

- Creatinina serică 2 mg/dl sau mai mare
- Bilirubina serică de 2 ori limita superioară a normalului (LSN) sau mai mare
- Alanin aminotransferaza (ALT) sau aspartat aminotransferaza (AST) de 2 ori LSN sau mai mare
- Infecție activă sau necontrolată

Ajustările dozei pentru toate celelalte reacții adverse de Grad 3 sau mai mare trebuie să urmeze liniile directoare instituționale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu a fost evaluată necesitatea ajustării dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă se produce agravarea funcției hepatice, pacienții trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 30 ml/minut/1,73 m²). Din cauza potențialului de creștere a reacțiilor adverse, pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 până la 59 ml/minut/1,73 m²) trebuie monitorizați. Inaqovi nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la 29 ml/minut/1,73 m²) sau cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut/1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Inaqovi la copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Inaqovi este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Nu trebuie să se consume alimente cu 2 ore înainte și 2 ore după administrarea tratamentului pentru a evita riscul unei lipse de eficacitate (vezi pct. 4.5).

Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte pentru a se evita contactul cu pielea sau eliberarea de substanță activă în aer.

Inaqovi este un medicament citotoxic. Pentru procedurile adecvate de manipulare și eliminare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresia

În timpul tratamentului poate apărea mielosupresie letală și gravă (vezi pct. 4.8).

Trebuie să se obțină o numărătoare completă a celulelor sanguine înainte de inițierea tratamentului, înainte de fiecare ciclu și conform indicațiilor clinice pentru a monitoriza răspunsul și toxicitatea. Trebuie să se administreze factori de creștere și terapii antiinfecțioase pentru tratament sau profilaxie, după caz. Următorul ciclu trebuie amânat și reluat la aceeași doză sau la o doză redusă, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2 și 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și trebuie tratați prompt.

Neutropenie

Tratamentele de susținere includ administrarea profilactică de antibiotice și/sau administrarea factorului de creștere (de exemplu, G-CSF) în caz de neutropenie, în funcție de ghidurile instituționale. Pentru situațiile în care administrarea trebuie amânată, vezi pct. 4.2.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu decitabină cu administrare intravenoasă au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) (inclusiv infiltrate pulmonare, pneumonie organizată și fibroză pulmonară), fără semne de etiologie infecțioasă. Pacienții cu un debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare trebuie evaluați cu atenție pentru a exclude BPI. Dacă se confirmă BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Trebuie exercitată precauție în administrarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții care dezvoltă semne și simptome de insuficiență hepatică. Trebuie să se efectueze teste ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului, înainte de fiecare ciclu de tratament și după cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost studiată. Trebuie să se manifeste prudență în administrarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut). Trebuie să se efectueze teste ale funcției renale înainte de inițierea tratamentului, înainte de fiecare ciclu de tratament și după cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Boală cardiacă

Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic au fost excluși din studiile clinice și, prin urmare, nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea medicamentului la acești pacienți. După punerea pe piață a medicamentului, în cazul decitabinei cu administrare intravenoasă (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de cardiomiopatie cu decompensare cardiacă, în unele cazuri reversibilă după întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau tratament corectiv. Trebuie ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de insuficiență cardiacă, în special cei cu antecedente de boală cardiacă.

Sindrom de diferențiere

După punerea pe piață, în cazul decitabinei intravenoase, au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de „sindromului acidului retinoic”) (vezi pct. 4.8). Sindromul de diferențiere poate fi letal (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu corticosteroizi cu administrare intravenoasă în doze mari și monitorizarea hemodinamică trebuie luate în considerare la debutul simptomelor sau semnelor sugestive ale sindromului de diferențiere. Tratamentul trebuie întrerupt temporar până la rezolvarea simptomelor, iar dacă tratamentul este reluat, se recomandă prudență.

Administrarea de antiemetice

În timpul tratamentului pot apărea greață și vărsături. Trebuie luată în considerare administrarea unui tratament antiemetic standard înainte de fiecare doză pentru a reduce la minimum greața și vărsăturile.

Excipienți

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Inaqovi

Decitabina și cedazuridina nu sunt substraturi sau inhibitori pentru citocromul P450 (CYP450); prin urmare, nu se preconizează interacțiuni cu inhibitori sau inductori ai CYP.

Inhibitori ai citidin deaminazei

Deoarece decitabina este un substrat pentru enzima citidin deaminază (CDA), care metabolizează decitabina rezultând o formă dezaminată inactivă, trebuie evitate alte medicamente care inhibă CDA, deoarece administrarea concomitentă poate duce la creșterea expunerii la decitabină.

Efectul Inaqovi asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de citidin deaminază

Cedazuridina este un inhibitor al CDA și astfel crește expunerea la decitabină în urma administrării orale. Administrarea concomitentă a Inaqovi cu medicamente metabolizate de CDA (de exemplu, citarabină, gemcitabină, azacitidină) poate avea ca rezultat creșterea expunerii sistemice, cu un potențial de creștere a toxicității acestor medicamente. Trebuie evitată administrarea concomitentă de Inaqovi cu medicamente metabolizate în principal de CDA.

Alimente

S-a demonstrat că expunerea globală la decitabină este redusă atunci când decitabina este administrată cu o masă bogată în grăsimi și calorii (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al decitabinei (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace și trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Inaqovi și timp de 6 luni după încheierea tratamentului. Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Inaqovi și timp de 3 luni după încheierea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Nu a fost studiată utilizarea decitabinei și cedazuridinei în asociere cu contraceptive hormonale.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea decitabinei și cedazuridinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Pe baza rezultatelor studiilor de toxicitate embrion-fetală efectuate la animale (vezi pct. 5.3), Inaqovi poate dăuna fătului atunci când este administrat la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inaqovi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă. Pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt în cazul în care Inaqovi este utilizat în timpul sarcinii sau în cazul în care pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă decitabina, cedazuridina sau metaboliții acestora se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Inaqovi este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul decitabinei și cedazuridinei asupra fertilității la om. Toxicitatea ovariană și testiculară, inclusiv mutagenitatea, au fost observate în studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la șoarece. Datorită posibilității de infertilitate ca o consecință a tratamentului, bărbații trebuie să solicite consiliere privind conservarea spermei, iar pacientele de sex feminin aflate în perioada fertilă trebuie să solicite consiliere cu privire la crioconservarea ovocitelor, înainte de inițierea tratamentului. Înainte de a începe tratamentul sau de a planifica o sarcină, luați în considerare indicațiile de mai sus (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Inaqovi are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că, în timpul tratamentului, pot prezenta reacții adverse, cum este anemia. Prin urmare, trebuie exercitată prudență atunci când aceștia conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Inaqovi a fost evaluată într-un studiu de Fază 3 (ASTX727-02-EU) în care medicamentul a fost administrat unui număr de 80 de pacienți cu LMA. Profilul general de siguranță pentru Inaqovi este descris mai jos și reflectă, de asemenea, profilul de siguranță cunoscut al decitabinei intravenoase.

Dintre cei 80 de pacienți cărora li s-a administrat tratamentul, cea mai frecventă reacție adversă la medicament ($\geq 20\%$), inclusiv de Grad ≥ 3 , a fost trombocitopenia.

Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 20\%$) au fost neutropenia febrilă și pneumonia.

Decesele în timpul tratamentului au survenit la 24% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la deces au inclus pneumonia (8%), sepsisul (3%) și hemoragia la nivelul sistemului nervos central în contextul trombocitopeniei (3%).

Înteruperea definitivă s-a produs la 14% dintre pacienți în timpul tratamentului. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea definitivă a fost pneumonia (5%).

Înteruperea tratamentului și reducerea dozelor au avut loc la 48% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului și la reducerea dozei a fost mielosupresia care a apărut la 19% dintre pacienți ($n = 15$) (neutropenie [13%, $n = 10$], neutropenie febrilă [5%, $n = 4$] și trombocitopenie [3%, $n = 2$]). Reacția adversă de pneumonie a dus la întreruperea tratamentului și la reducerea dozei la 5% dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Evaluarea siguranței reacțiilor adverse se bazează în mare măsură pe experiența cu Dacogen la pacienții cu LMA. Siguranța Inaqovi la pacienții adulți a fost evaluată într-o populație de siguranță care a inclus pacienți cu LMA dintr-un studiu de Fază 3 (ASTX727-02-EU, $N = 80$).

Dintre cei 80 de pacienți cărora li s-a administrat Inaqovi, 38% au fost expuși timp de 6 luni sau mai mult, iar 6% au fost expuși timp de mai mult de 1 an.

Tabelul 2 enumeră reacțiile adverse la medicament asociate cu Inaqovi ($N = 80$) sau care au fost asociate cu decitabina intravenoasă, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) în MedDRA. În cadrul fiecărei clasificări ASO, reacțiile adverse la medicamente sunt clasificate în funcție de frecvență și sunt apoi prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă la medicament este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament observate cu Inaqovi sau cu tratamentul cu decitabină intravenoasă la pacienții cu LMA

ASO conform MedDRA	Termenul MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Toate gradele CTCAE		CTCAE Grad 3-4	
		%	Frecvență	%	Frecvență
Infecții și infestări	Orice alte infecții (virale, bacteriene și fungice) ^b	50,0	Foarte frecvente	25,0	Foarte frecvente
	Pneumonie ^c	23,8	Foarte frecvente	18,8	Foarte frecvente
	Sepsis ^d	10,0	Foarte frecvente	6,3	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar ^e	17,5	Foarte frecvente	2,5	Frecvente
	Sinuzită (inclusiv fungică ^f și bacteriană ^g)	2,5	Frecvente	2,5	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie ^h	81,3	Foarte frecvente	67,5	Foarte frecvente
	Trombocitopenie ^{h,i}	73,8	Foarte frecvente	67,5	Foarte frecvente
	Anemie ^h	67,5	Foarte frecvente	60,0	Foarte frecvente
	Neutropenie ^{h,j}	41,8	Foarte frecvente	41,8	Foarte frecvente
	Neutropenie febrilă	28,8	Foarte frecvente	26,3	Foarte frecvente
	Pancitopenie ^k	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente ^k	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente ^k
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Sindrom de diferențiere ^l	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie ^{h,m}	61,1	Foarte frecvente	4,2	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ⁿ	2,5	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente ⁿ
Tulburări cardiace	Cardiomiopatie ^o	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente

ASO conform MedDRA	Termenul MedDRA ^a	LMA (N = 80)			
		Toate gradele CTCAE		CTCAE Grad 3-4	
		%	Frecvență	%	Frecvență
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis ⁿ	6,3	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente ⁿ
	Boală pulmonară interstițială ^l	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită ^p	10,0	Foarte frecvente	1,3	Frecvente
	Greață ^q	21,3	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente ^q
	Diaree ^r	13,8	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente ^r
	Vărsături ^r	12,5	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente ^r
	Colită neutropenică ^s	1,3	Frecvente	1,3	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei ^{h,t}	30,6	Foarte frecvente	2,8	Frecvente
	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei ^{h,u}	28,8	Foarte frecvente	2,7	Frecvente
	Valori crescute ale fosfatazei alcaline ^{h,v}	43,7	Foarte frecvente	0	Nu este cazul
	Bilirubină crescută ^{h,w,q}	23,3	Foarte frecvente	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente ^f
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatoză acută febrilă neutrofilică (sindromul Sweet) ^x	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente ^x	Nu este cazul ^y	Nu este cazul ^y
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie ^z	23,8	Foarte frecvente	1,3	Frecvente

^a Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă la medicament se bazează pe convenția CIOMS III

^b Termenii grupați includ absces anal, infecție anorectală, bacteriemie, celulită, celulită stafilococică, infecție cu coronavirus, test de coronavirus pozitiv, bacteriemie enterococică, enterocolită virală, eritem, bacteriemie cu *Escherichia coli*, foliculită, furuncul, umflare gingivală, infecție cu virus herpetic, infecție, bacteriemie cu *Klebsiella*, congestie nazală, rinoфарingită, candidoză orală, herpes oral, candidoză orofaringiană, otită externă, parodontită, faringită, poliserozită, bacteriemie pseudomonală, bacteriemie stafilococică, infecție stafilococică,

- bacteriemie streptococică, infecție la nivelul tractului respirator, infecție cutanată, abces dentar, infecție dentară, infecție la nivelul tractului respirator superior, infecție cu virusul varicelo-zoster
- ^c Termenii grupați includ bronșită, pneumonie
- ^d Termenii grupați includ sepsis, șoc septic, candidoză sistemică, urosepticemie
- ^e Termenii grupați includ bacteriurie, cistită, disurie, infecție cu *Escherichia coli* a tractului urinar, infecție la nivelul tractului urinar, infecție enterococică a tractului urinar
- ^f Termenii grupați includ sinuzită cauzată de *Aspergillus*, sinuzită fungică
- ^g Sinuzita bacteriană nu a fost observată în studiul clinic cu Inaqovi, însă sinuzita (organism nespecificat) a fost observată în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții frecvente (3%, 1%)
- ^h Pe baza valorilor de laborator
- ⁱ Trombocitopenia poate duce la sângerări și reacții hemoragice care pot fi letale
- ^j Neutrofile scăzute (n = 79)
- ^k Pancitopenia, incluzând evenimente letale, nu a fost observată în studiul clinic cu Inaqovi, însă a fost observată în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții mai puțin frecvente (< 1%)
- ^l Sindromul de diferențiere și boala pulmonară interstițială nu au fost observate în studiul clinic cu Inaqovi, însă au fost observate în perioada de după punerea pe piață cu utilizarea decitabinei intravenoase
- ^m Hiperglicemie (n = 72)
- ⁿ Cefaleea și epistaxisul de Gradul 3-4 nu au fost observate în studiul clinic cu Inaqovi, însă au fost observate în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții frecvente (1% și 2%)
- ^o Cardiomiopatia nu a fost observată în studiul clinic cu Inaqovi, însă a fost observată în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții mai puțin frecvente (< 1%)
- ^p Termenii grupați includ ulcer aftos, glosită, disconfort la nivelul cavității bucale, disconfort la nivel orofaringian, durere orofaringiană, stomatită, ulceratie la nivelul limbii, durere dentară
- ^q Greța și bilirubina crescută de Gradul 3-4 nu au fost observate în studiul clinic cu Inaqovi, însă au fost observate în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții mai puțin frecvente (< 1%)
- ^r Diareea și vărsăturile de Gradul 3-4 nu au fost observate în studiul clinic cu Inaqovi, însă au fost observate în studiile clinice cu decitabină intravenoasă la o frecvență din categoria reacții frecvente (2% și 1%)
- ^s Cecita (incluzând evenimente letale) nu a fost observată în studiul clinic cu Inaqovi, însă a fost observată în perioada de după punerea pe piață cu utilizarea decitabinei intravenoase
- ^t Aspartat aminotransferaza crescută (n = 72)
- ^u Alanin aminotransferaza crescută (n = 73)
- ^v Fosfatază alcalină crescută (n = 71)
- ^w Bilirubină crescută (n = 73)
- ^x Dermatoza neutrofilică febrilă acută nu a fost observată în studiul clinic cu Inaqovi, însă a fost observată în studiile clinice cu decitabină intravenoasă (toate gradele) la o frecvență din categoria reacții mai puțin frecvente (< 1%)
- ^y Nu este cazul (Gradele 3-4): reacția adversă la medicament nu a fost observată nici cu Inaqovi, nici cu decitabina intravenoasă, nici în studiile clinice și nici după punerea pe piață
- ^z Termenii grupați includ frisoane și pirexie
- CTCAE = Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse hematologice la medicament

Cele mai frecvent raportate reacții adverse hematologice la medicament asociate cu tratamentul au inclus leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă. Aceste reacții adverse la medicament sunt manifestări ale mielosupresiei și se pot prezenta sub formă de pancitopenie.

La pacienții la care s-a administrat tratamentul, s-au raportat reacții adverse grave la medicament asociate cu sângerarea, cum ar fi hemoragie gastrointestinală și hemoragie cerebrală în contextul trombocitopeniei severe. De asemenea, pot apărea sângerări la nivelul ochilor, pielii și membranelor mucoase (bucale și anorectale).

Reacțiile adverse hematologice la medicament trebuie gestionate prin monitorizarea de rutină a hemoleucogramei și inițierea precoce a tratamentelor de susținere, în funcție de necesități. Tratamentele de susținere includ administrarea profilactică de antibiotice și/sau administrarea factorului de creștere (de

exemplu, G-CSF) în caz de neutropenie și transfuzii sanguine pentru anemie sau trombocitopenie, în funcție de ghidurile instituționale. Pentru situațiile în care tratamentul trebuie întârziat, vezi pct. 4.2.

Reacții adverse la medicament din categoria infecții și infestări

La pacienții la care s-a administrat tratamentul, s-au raportat reacții adverse grave la medicament asociate unei infecții, cu potențial letal, cum sunt șoc septic, sepsis, pneumonie și alte infecții (virale, bacteriene și fungice).

Tulburări gastro-intestinale

În timpul tratamentului, au fost raportate cazuri de enterocolită, inclusiv colită neutropenică. Enterocolita poate duce la complicații septice și se poate asocia cu rezultate letale.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu decitabină cu administrare intravenoasă au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială inclusiv infiltrate pulmonare, pneumonie organizată și fibroză pulmonară), fără semne de etiologie infecțioasă.

Sindrom de diferențiere

Au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de „sindromul acidului retinoic”) la pacienții cărora li s-a administrat decitabină pe cale intravenoasă. Sindromul de diferențiere poate fi letal, iar simptomele și manifestările clinice includ detresă respiratorie, infiltrate pulmonare, febră, erupție cutanată, edem pulmonar, edem periferic, creștere rapidă în greutate, revărsate pleurale, revărsate pericardice, hipotensiune arterială și disfuncție renală. Sindromul de diferențiere poate apărea cu sau fără leucocitoză concomitentă. De asemenea, pot apărea sindrom de scurgere capilară și coagulopatie (vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 80 de pacienți cărora li s-a administrat Inaqovi în studiile clinice, 39% aveau vârsta mai mică de 75 de ani, iar 61% aveau vârsta de 75 de ani și peste. Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste și pacienții mai tineri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul ar putea determina creșterea mielosupresiei și infecții legate de neutropenie, cum ar fi pneumonia și sepsisul.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu acest medicament. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie să se instituie tratamentul simptomatic corespunzător.

5. FORMA FARMACEUTICĂ

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, antimetaboliți, analogi ai pirimidinei; inhibitor al citidin deaminazei; codul ATC: L01BC58.

Mecanism de acțiune

Decitabina este un inhibitor metabolic al nucleozidelor despre care se crede că își exercită efectele antineoplazice după fosforilare și incorporare directă în ADN și inhibarea ADN-metiltransferazei, determinând hipometilarea ADN-ului și diferențierea și/sau apoptoza celulară. Hipometilarea indusă de decitabină în celulele neoplazice poate restabili funcția normală a genelor care sunt critice pentru controlul diferențierii și proliferării celulare. În celulele cu diviziune rapidă, citotoxicitatea decitabinei poate fi atribuită, de asemenea, formării de aducți covalenți între ADN-metiltransferază și decitabina încorporată în ADN.

Citidin deaminaza (CDA) este o enzimă responsabilă de degradarea nucleozidelor de citidină, inclusiv a decitabinei analog al citidinei. Nivelurile ridicate de CDA în tractul gastrointestinal și în ficat degradează rapid aceste nucleozide și anulează sau limitează biodisponibilitatea lor orală. Cedazuridina inhibă CDA. Administrarea orală a cedazuridinei împreună cu decitabina crește expunerea sistemică la decitabină prin inhibarea metabolizării de primă trecere a decitabinei în intestin și ficat de către CDA.

Eficacitate și siguranță clinică

Inaqovi a fost evaluat în cadrul unui studiu în regim deschis, randomizat, cu 2 cicluri, 2 secvențe încrucișate, de Fază 3 (ASTX727-02-EU, NCT03306264), studiu care a inclus pacienți adulți cu LMA *de novo* sau secundară, conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care nu au fost candidați pentru chimioterapia de inducție standard. În total, 89 de pacienți au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra Inaqovi (decitabină 35 mg și 100 mg cedazuridină) pe cale orală în ciclul 1 și decitabină (20 mg/m²) pe cale intravenoasă în ciclul 2 (n = 44) sau secvența inversă (n = 45). Atât Inaqovi, cât și decitabina intravenoasă au fost administrate o dată pe zi în Zilele 1 până la 5 ale ciclului de 28 de zile. Începând cu Ciclul 3, tuturor pacienților li s-a administrat Inaqovi pe cale orală o dată pe zi în Zilele 1 până la 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile până la progresia bolii, până la deces sau până la toxicitate inacceptabilă. Doi dintre pacienții randomizați nu au primit niciun tratament de studiu, iar cincisprezece au fost tratați doar în Ciclul 1: 8 cu Inaqovi și 7 cu decitabină intravenoasă.

Durata mediană a tratamentului a fost de 5 luni (intervalul 0-18 luni).

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Caracteristici demografice și caracteristici ale bolii la momentul inițial (Faza 3)

Caracteristică	Faza 3 Inaqovi (N = 89)
Vârsta (ani)	
Mediană (min, max)	78 (61, 92)
Sexul (%)	
Bărbați	54 (60,7)
Femei	35 (39,3)
Scorul de performanță ECOG (%)	
0	36 (40,4)
1	53 (59,6)
Categoria de boală (%)	
LMA <i>de novo</i>	57 (64,0)
LMA secundară	32 (36,0)
SMD	18 (20,2)
Alte tulburări hematologice în antecedente	7 (7,9)
LMA legată de terapie	7 (7,9)
Terapie anterioară cu HMA (%)	
Azacitidină anterioară	2 (2,2)
Dependență de transfuzii^a (%)	
Dependență de transfuzii de masă eritocitară	37 (41,6)
Dependență de transfuzii de masă trombocitară	14 (15,7)

^a Definită ca administrarea documentată a ≥ 2 unități de transfuzie în termen de 56 de zile de la prima zi de tratament de studiu.

LMA=leucemie mieloidă acută; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group (Grupul Estic de Cooperare Oncologică); HMA=agent hipometilant; SMD=sindrom mielodisplastic; RBC=celulă sanguină roșie.

Măsura primară a rezultatului în cadrul studiului de Fază 3 a fost ASC cumulativă de 5 zile a decitabinei între Inaqovi și decitabina intravenoasă. Inaqovi a obținut expuneri ilustrate de ASC_{0-24h} echivalente cu perfuzia intravenoasă de decitabină la 20 mg/m² (vezi pct. 5.2).

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus răspunsul complet (RC) și rata conversiei de la dependența de transfuzii la independența de transfuzii. Rezumatele descriptive ale eficacității sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele eficacității la pacienții cu LMA în studiul ASTX727-02-EU LMA (Faza 3)

Criterii finale de evaluare a eficacității	Inaqovi (N = 89)
Răspuns complet (%) [ÎI 95%]	21 [13,4, 31,3]
Durata mediană a RC* - luni [ÎI 95%]	5,8 [3,3, NE]
Durata mediană până la RC - luni [interval]	3,0 [1,8, 7,4]
Răspuns global [†] (%) [ÎI 95%]	32 [22,0, 42,2]

* De la începutul RC până la recidivă sau deces

[†] RG a inclus pacienții cu cel mai bun răspuns al RC, RCi și RP

ÎI=interval de încredere; RC=răspuns complet; NE=neevaluabil; RG=răspuns global; RP=răspuns parțial.

Un pacient a fost considerat ca fiind independent de transfuzii dacă pacientul nu a primit nici transfuzii de masă eritrocitară și nici transfuzii de masă trombocitară după tratament timp de ≥ 56 de zile consecutive. Dintr-un total de 41 de pacienți (dintre cei 87 de pacienți tratați) care erau dependenți de transfuzii de masă eritrocitară și/sau de transfuzii de masă trombocitară la momentul inițial, 14 (34%) au devenit independenți de transfuzii de masă eritrocitară sau de transfuzii de masă trombocitară în orice perioadă de 56 de zile după momentul inițial. Dintre cei 46 de pacienți care erau independenți atât de transfuziile de masă eritrocitară, cât și de cele de masă trombocitară la momentul inițial, 12 (26%) au rămas independenți de transfuzii pe parcursul oricărei perioade de 56 de zile după momentul inițial.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Inaqovi la copii și adolescenți în LMA. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici (FC) ai decitabinei și cedazuridinei au fost studiați în urma administrării Inaqovi în doza recomandată la pacienții cu sindrom mielodisplastic (SMD), leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) și LMA.

Expunerile la decitabină ilustrate de ASC, echivalente cu cele obținute cu perfuzia intravenoasă de decitabină de 20 mg/m², au fost obținute cu doza de Inaqovi recomandată timp de 5 zile consecutive. Raportul mediei geometrice (RMG) a ASC_{0-24h} pentru decitabina totală pe 5 zile între Inaqovi și decitabina intravenoasă a fost de 99% pentru pacienții cu SMD/LMMC și de 100% pentru pacienții cu LMA (interval de încredere [Î] 90% de 93%, 106% și 91%, 109% pentru SMD/LMMC și, respectiv, LMA).

La starea de echilibru (obținută cu a doua doză), concentrațiile plasmatice circulante au fost de obicei de 1,8 ori și de 1,1 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice din Ziua 1 pentru decitabină și, respectiv, cedazuridină.

În populația cu SMD (cel mai mare număr de subiecți disponibili; datele din LMA au fost similare), expunerea medie la decitabină (coeficientul de variație [CV%]) ilustrat de ASC_{0-24h} la starea de echilibru a fost de 189 (55%) ng×h/ml și, respectiv, C_{max} a fost de 145 (55%) ng/ml. Expunerea medie la cedazuridină ilustrată de ASC_{0-24h} la starea de echilibru (Ziua 2) a fost de 3 290 (45%) ng×h/ml, iar C_{max} a fost de 349 (49%) ng/ml.

Absorbție

După administrarea orală a Inaqovi, durata mediană până la concentrația maximă (t_{max}) la starea de echilibru a fost de 3 ore (interval: 0,5 până la 7,9) pentru cedazuridină și de 1 oră (interval: 0,3 până la 3) pentru decitabină. Administrarea în asociere cu cedazuridina a crescut biodisponibilitatea orală relativă a decitabinei pentru a atinge expunerile sistemice ilustrate de ASC observate cu decitabina intravenoasă. Biodisponibilitatea cedazuridinei a fost de 20,7 % (interval: 12,7 % până la 25,6 %).

Într-un studiu încrucișat privind efectul alimentelor efectuat la 16 pacienți, administrarea medicamentului cu o masă bogată în grăsimi și calorii a redus expunerea globală la decitabină (ilustrată de ASC) cu aproximativ 40% și C_{max} cu 54%. Durata până la concentrația maximă (t_{max}) a cedazuridinei a fost ușor întârziată, dar expunerea sistemică la cedazuridină nu a fost afectată semnificativ de masă.

Distribuție

Decitabină

Decitabina se leagă în proporție de 5% de proteinele plasmaticice umane *in vitro*. Media geometrică (CV%) a volumului aparent de distribuție la starea de echilibru este de 417 l (54%).

Cedazuridină

Cedazuridina se leagă în proporție de 35% de proteinele plasmaticice umane *in vitro*. Media geometrică (CV%) a volumului aparent de distribuție pentru cedazuridină este de 296 l (51%).

Metabolizare

Decitabină

Decitabina este metabolizată în principal prin dezaminare de către citidin deaminază și, de asemenea, prin degradare fizicochimică în condiții fiziologice.

Cedazuridină

Calea metabolică primară pentru cedazuridină este conversia în epimerul său prin conversie fizicochimică în preabsorbția din tractul GI.

Eliminare

Decitabină

În urma administrării unei doze orale unice de Inaqovi, timpul de înjumătățire terminal prin eliminare ($t_{1/2}$) mediu (CV%) al decitabinei a fost de 1,2 (23%) ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) a fost de 197 l/h la starea de echilibru. Principala cale de eliminare pentru decitabină este metabolică/degradarea. Metaboliții și produsele de degradare se excretă în principal pe cale renală.

Cedazuridină

În urma administrării unei doze orale unice de Inaqovi, $t_{1/2}$ mediu (CV%) al cedazuridinei a fost de 6,3 (18%) ore. Clearance-ul oral aparent (CL/F) mediu (CV%) a fost de 25,6 * 159%) l/h la starea de echilibru.

Cele două căi majore de eliminare a cedazuridinei sunt eliminarea renală sub formă de medicament principal și conversia în epimerul său (care este apoi excretat renal). În urma unei doze orale unice de cedazuridină 100 mg radiomarcată, 46% (17,1% neschimbată) din doza administrată a fost recuperată în urină și 51% a fost recuperată în fecale.

Liniaritate/Non-liniaritate

S-a observat o creștere aproximativ proporțională cu doza a concentrațiilor maxime (C_{max}) și a ASC în intervalul de administrare pentru decitabină pe un interval de dozare de la 20 mg la 40 mg în asociere cu cedazuridină 100 mg.

Expunerea la cedazuridină pe intervalul de dozare evaluat de la 40 mg la 100 mg o dată pe zi a fost proporțională cu doza.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul, greutatea corporală și aria suprafeței corpului nu au avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai decitabinei sau cedazuridinei după administrarea de Inaqovi.

Insuficiență renală

Farmacocinetica decitabinei și cedazuridinei nu a fost studiată formal la pacienții cu funcție renală afectată. Pacienții cu funcție renală normală (N = 65), precum și cei cu insuficiență ușoară (N = 129) și cu insuficiență moderată (N = 103) au fost incluși în studiile clinice. Insuficiența renală crește expunerea la cedazuridină (deoarece eliminarea renală a medicamentului principal este o cale majoră de eliminare) și, potențial, crește și expunerea la decitabină (datorită inhibării metabolismului decitabinei cauzată de expunerea crescută la cedazuridină). Decitabina este în principal metabolizată și nu este excretată renal ca medicament neschimbat. Doar trei pacienți cu insuficiență renală severă și zero pacienți cu boală renală în stadiu terminal au fost incluși în studii. Vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 4.4.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica decitabinei și cedazuridinei nu a fost studiată formal la pacienții cu insuficiență hepatică. Foarte puțini pacienți cu insuficiență hepatică au fost incluși în studiile clinice. Nu se preconizează efecte majore ale insuficienței hepatice asupra expunerii la decitabină sau la cedazuridină, deoarece cedazuridina nu este metabolizată hepatic, iar decitabina este metabolizată de către citidin deaminază, care este prezentă în mai multe țesuturi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate, mutageneză și afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu decitabină, cu cedazuridină sau cu asocierea dintre acestea.

Decitabina a fost mutagenă în studiile *in vitro* și *in vivo*. Decitabina a crescut frecvența mutațiilor în celulele cu limfom L5178Y ale șoarecilor și s-au produs mutații într-o transgenă lac-I de *Escherichia coli* în ADN-ul colonic al șoarecilor tratați cu decitabină. Decitabina a provocat rearanjări la nivelul cromozomilor la larvele de musculițe de oțet.

Cedazuridina a fost mutagenă în testul de mutație bacteriană inversă (testul Ames) și a fost genotoxică în studiul de aberații cromozomiale *in vitro* folosind limfocite umane. Cedazuridina a prezentat rezultat negativ la evaluarea genotoxicității în trei studii *in vivo*, inclusiv micronucleul de șoarece, testul Comet și testul Pig-A.

Studiile de fertilitate și de toxicitate după doze repetate pe animale au arătat efecte adverse asupra funcției de reproducere și asupra fertilității.

La șoarecii masculi cărora li s-au administrat injecții intraperitoneale cu decitabină 0,15, 0,3 sau 0,45 mg/m² (aproximativ 0,3% până la 1% din doza clinică recomandată) de 3 ori pe săptămână timp de 7 săptămâni, greutatea testiculelor a fost redusă, s-a observat o histologie anormală și s-au constatat scăderi semnificative ale numărului de spermatozoizi la doze $\geq 0,3$ mg/m². La femelele împerecheate cu masculi cărora li s-a administrat o doză de decitabină $\geq 0,3$ mg/m², rata de sarcini a fost redusă, iar pierderile preimplantare au crescut semnificativ.

Decitabina a fost administrată pe cale orală la șobolani masculi la doze de 0,75, 2,5 sau 7,5 mg/kg/zi, în cicluri de 5 zile pe tratament/23 de zile fără tratament, pentru un total de 90 de zile. La doze $\geq 0,75$ mg/kg (aproximativ ≥ 3 ori mai mare decât expunerea în cazul pacienților care primesc doza clinică recomandată pe baza ASC) s-au observat greutăți scăzute ale testiculelor și epididimului, histologie anormală și număr redus de spermatozoizi.

Cedazuridina a fost administrată pe cale orală la șoareci masculi și femele la doze de 100, 300 sau 1000 mg/kg/zi, în cicluri de 7 zile pe tratament/21 de zile fără tratament, pentru un total de 91 de zile. Reacții adverse, inclusiv histologie anormală la nivelul testiculelor, epididimului și ovarelor, precum și reducerea numărului de spermatozoizi, au fost observate la doza de 1000 mg/kg (de aproximativ 108 ori mai mare decât expunerea în cazul pacienților care primesc doza clinică recomandată). Aceste constatări au prezentat dovezi de reversibilitate după 3 săptămâni de întrerupere a administrării dozei.

Efecte teratogene

Dovezile din literatura de specialitate indică faptul că decitabina are potențial carcinogen. Datele disponibile din studiile *in vitro* și *in vivo* oferă dovezi suficiente conform cărora decitabina are potențial genotoxic. Datele din literatura de specialitate indică, de asemenea, faptul că decitabina are reacții adverse asupra tuturor aspectelor legate de ciclul de reproducere, inclusiv asupra fertilității, dezvoltării embriofetale și dezvoltării postnatale. Studiile de toxicitate multiciclice cu doze repetate la șobolan și iepure au indicat faptul că toxicitatea primară a fost reprezentată de mielosupresie, inclusiv efectele asupra măduvei osoase, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului. S-a observat, de asemenea și toxicitate gastrointestinală, iar la masculi, atrofie testiculară care nu a fost reversibilă de-a lungul perioadelor de recuperare planificate.

Administrarea decitabinei la pui/nou-născuți de șobolan a demonstrat un profil de toxicitate generală comparabil cu cel la șobolan matur. Nu au fost afectate dezvoltarea neurocomportamentului și a capacității de reproducere atunci când puii/nou-născuții de șobolan au fost tratați cu doze la nivelul inducerii mielosupresiei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Croscarmeloză sodică (E466)
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E572)

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Propilenglicol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 comprimate filmate în blistere din PVC/Al cu desicant laminat (3 straturi din aluminiu-plastic modelabil la rece).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în condiții de siguranță a comprimatelor filmate Inaqovi

Manipularea comprimatelor filmate Inaqovi trebuie să respecte liniile directoare pentru manipularea medicamentelor citotoxice în conformitate cu recomandările și/sau reglementările locale în vigoare.

Cu condiția ca învelișul exterior al comprimatului să fie intact, nu există niciun risc în manipularea comprimatelor filmate Inaqovi.

Comprimatele filmate Inaqovi nu trebuie zdrobite sau divizate.

Eliminare

Orice medicament neutilizat trebuie distrus în conformitate cu cerințele locale relevante privind eliminarea medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1756/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimate filmate
decitabină/cedazuridină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține decitabină 35 mg și cedazuridină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
5 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, nu zdrobiți și nu rupeți comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1756/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Inaqovi 35 mg/100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimate
decitabinum/cedazuridinum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Inaqovi 35 mg/100 mg comprimate filmate decitabină/cedazuridină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Inaqovi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inaqovi
3. Cum să luați Inaqovi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Inaqovi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Inaqovi și pentru ce se utilizează

Ce este Inaqovi

Inaqovi este un medicament împotriva cancerului. Acesta conține substanțele active decitabină și cedazuridină.

Pentru ce se utilizează Inaqovi

Inaqovi se utilizează în monoterapie pentru tratamentul leucemiei mieloide acute (LMA) la adulți, atunci când chimioterapia nu este considerată adecvată. Vi se va administra Inaqovi atunci când sunteți diagnosticat pentru prima dată cu LMA.

LMA este un tip de cancer care afectează celulele sanguine albe numite celule mieloide. În cazul LMA, celulele mieloide se înmulțesc și cresc foarte repede în măduva osoasă și în sânge.

Cum acționează Inaqovi

Inaqovi conține două substanțe active care acționează în moduri diferite. Decitabina acționează prin oprirea creșterii celulelor canceroase. De asemenea, ucide celulele canceroase. Cedazuridina nu afectează în mod direct celulele canceroase, dar inhibă descompunerea decitabinei. Acest lucru crește cantitatea de decitabină disponibilă în organism și, astfel, ajută la amplificarea efectelor decitabinei.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inaqovi

Nu luați Inaqovi

- dacă sunteți alergic la decitabină sau cedazuridină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă alăptați (vezi pct. 2, Alăptarea).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Inaqovi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți probleme cu plămânii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu inima

Mielosupresia și „sindromul de diferențiere”

Inaqovi poate provoca mielosupresie gravă (o afecțiune în care măduva osoasă nu poate produce suficiente celule sanguine) sau o reacție imună gravă numită „sindrom de diferențiere”. Ambele pot fi letale.

Solicitați de urgență asistență medicală dacă observați orice semne și simptome (pentru simptome, vezi pct. 4)

Boală cardiovasculară

Trebuie ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, în special cei cu antecedente de boală cardiacă.

Analize de sânge

Veți efectua analize de sânge în timpul tratamentului. Acestea vor fi efectuate înainte de începerea tratamentului cu Inaqovi, la începutul fiecărui ciclu de tratament sau dacă observați semne și simptome de mielosupresie. Aceste analize au rolul de a verifica dacă:

- aveți suficiente celule sanguine și
- ficatul și rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător

Medicul dumneavoastră vă poate modifica sau amâna doza de Inaqovi. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente pentru a vă ajuta să preveniți infecțiile.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenților cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să li se administreze Inaqovi. Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Inaqovi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente înainte de a începe tratamentul cu Inaqovi. Inaqovi poate afecta modul în care acționează unele medicamente, în special dacă luați și următoarele medicamente pentru a trata:

- cancerul, cum ar fi citarabină, gemcitabină sau azacitidină.

Sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să nu luați Inaqovi în timpul sarcinii, deoarece poate dăuna fătului. Dacă puteți rămâne gravidă, se recomandă efectuarea unui test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Inaqovi.

Contraceptie

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului cu Inaqovi, cât și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Inaqovi.

Bărbații cu parteneri de sex feminin care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului cu Inaqovi, cât și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai eficiente metode contraceptive.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Inaqovi. Acest lucru se datorează faptului că nu se știe dacă Inaqovi trece în laptele matern și dacă acest lucru ar putea dăuna copilului dumneavoastră.

Fertilitatea la bărbați și femei

Inaqovi poate afecta fertilitatea. Nu se știe dacă efectul asupra fertilității este permanent. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament dacă aveți orice îngrijorare sau dacă doriți să vă conservați sperma sau să vă congelați ovocitele înainte de a începe tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Inaqovi vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți obosit sau amețit după administrarea Inaqovi, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje până când vă simțiți mai bine.

Inaqovi conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Inaqovi

Acest medicament vă va fi prescris de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor anticancer. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 1 comprimat o dată pe zi în primele 5 zile ale unui ciclu de tratament. Aceasta este urmată de 23 de zile în care nu luați acest medicament. Un ciclu de tratament are 28 de zile.

- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Nu mestecați, nu zdrobiți și nu rupeți comprimatele pentru a evita contactul cu pielea și prezența în aer a pulberii de medicament.
- Deoarece administrarea Inaqovi cu alimente poate scădea eficacitatea medicamentului, Inaqovi trebuie luat fără alimente. Luați Inaqovi cu 2 ore înainte de masă sau cu 2 ore după masă.

De obicei, veți lua Inaqovi timp de cel puțin 4 cicluri. Medicul dumneavoastră vă va efectua cu regularitate analize de sânge pentru a verifica cât de bine răspundeți la tratament. Medicul dumneavoastră poate să vă amâne doza și să vă modifice numărul total de cicluri, în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Dacă vomitați

Dacă vomitați după administrarea unei doze, nu luați o doză suplimentară în ziua respectivă. Luați următoarea doză la ora obișnuită în ziua următoare.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament suplimentar pe care să îl luați înainte de fiecare doză de Inaqovi pentru a evita să vă simțiți rău sau să vomitați în timpul tratamentului.

Dacă luați mai mult Inaqovi decât trebuie

Supradozajul poate duce la mielosupresie, sepsis sau pneumonie (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile). Dacă luați mai mult Inaqovi decât trebuie, solicitați **asistență medicală de urgență**.

Dacă uitați să luați Inaqovi

Dacă omiteți o doză timp de până la 12 ore de la ora la care trebuie să o luați de obicei, trebuie să luați doza omisă cât mai curând posibil și să reluați programul zilnic normal de administrare a dozelor.

Dacă omiteți o doză timp de 12 ore sau mai mult: nu mai luați acea doză și luați doza următoare a doua zi la ora obișnuită. Prolungați perioada de administrare cu o zi pentru fiecare doză omisă. Asigurați-vă că administrați complet în total 5 doze zilnice pentru fiecare ciclu.

Dacă încetați să luați Inaqovi

Dacă încetați să luați acest medicament, este posibil ca cancerul dumneavoastră să nu mai fie controlat, iar simptomele dumneavoastră de cancer pot reapărea. Prin urmare, trebuie să încetați să luați acest medicament numai dacă medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la cum să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- **febră:** aceasta poate fi un semn al unei infecții cauzate de un nivel scăzut al celulelor sanguine albe (**foarte frecvente** - pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- **dureri în piept sau dificultăți de respirație (cu sau fără febră sau tuse):** acestea pot fi semne de pneumonie (**foarte frecvente** - pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sau plămâni inflamați (boală pulmonară interstițială (cu frecvență necunoscută)).
- **sângerare, inclusiv sânge în scaun sau sângerare nazală sau învinețire mai ușoară:** acestea pot fi semne ale unui nivel scăzut al celulelor sanguine (trombocite și eritrocite) (**frecvente** - pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- **dificultăți de mișcare, de vorbire, de înțelegere sau de vedere; durere de cap severă bruscă, convulsii, amorțeală sau slăbiciune în orice parte a corpului:** acestea pot fi semne de sângerare în interiorul capului (**frecvente** - pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- **senzație de amețală sau de leșin, confuzie sau dezorientare, slăbiciune, senzație de lipsă de aer, scăderea cantității de urină, diaree, senzație de greață/vărsături, febră, frisoane sau senzație de foarte frig, piele umedă sau transpirație, sau tuse:** acestea pot fi semne și simptome ale unei infecții a sângelui (sepsis) (**foarte frecvente** - pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- **febră, tuse, dificultăți de respirație, erupții cutanate, scăderea cantității de urină, hipotensiune arterială (tensiune arterială scăzută), umflarea brațelor sau a picioarelor și creșterea rapidă în greutate:** acestea pot fi semne ale unei reacții imune grave (sindrom de diferențiere) (cu frecvență necunoscută).

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul tractului urinar
- infecție cauzată de bacterii, virusuri sau ciuperci
- niveluri ridicate ale glicemiei
- ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul limbii din cauza unei inflamații dureroase a mucoasei bucale
- diaree
- senzație de greață și vărsături
- modificarea rezultatelor analizei funcției hepatice (creșterea ALT, a AST, a fosfatazei alcaline, a bilirubinei)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamația sinusurilor
- durere de cap
- intestin inflammat (colită neutropenică)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- o scădere a numărului de celule sanguine roșii, de celule sanguine albe și de trombocite din sânge
- febră bruscă, cu multiple pete dureroase în relief, de culoare roșie sau roșie albăstrui, pe piele, de obicei pe brațe, picioare, trunchi, față sau gât („dermatoză acută febrilă neutrofilică” sau „sindrom Sweet”)
- boală a mușchiului cardiac

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inaqovi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe folia blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Inaqovi

- Substanțele active sunt decitabină și cedazuridină. Fiecare comprimat filmat conține decitabină 35 mg și cedazuridină 100 mg.

- Celelalte componente sunt:

Inaqovi conține lactoză și sodiu, vezi pct. 2.

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat, hipromeloză (E464), croscarmeloză sodică (E466), siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (E572).

Film

alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), polietilenglicol (E1521), talc (E553b), oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Inaqovi și conținutul ambalajului

Inaqovi se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roșie, de formă ovală biconvexă, cu diametrul de 14 mm, simple pe o față și cu inscripția „H35” pe cealaltă față.

Acestea sunt furnizate în blistere cu folie care conțin 5 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

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

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.