

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar INQOVI de manera segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de INQOVI.

Comprimidos de INQOVI® (decitabina y cedazuridina), para uso oral

Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

### INDICACIONES Y USO

INQOVI es una combinación de decitabina, un inhibidor metabólico nucleosídico, y cedazuridina, un inhibidor de la citidina desaminasa, indicado para el tratamiento de pacientes adultos que presentan síndromes mielodisplásicos (SMD), incluidos pacientes con tratamiento y sin tratamiento previo, con SMD de novo y secundario, con los siguientes subtipos francés-americano-británico (anemia resistente al tratamiento, anemia resistente al tratamiento con sideroblastos anillados, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos y leucemia mielomonocítica crónica [LMMC]) y grupos de riesgo intermedio-1, riesgo intermedio-2 y alto riesgo según el Sistema Internacional de Valoración Pronóstica. (1)

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de INQOVI es 1 comprimido (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) que se tomará por vía oral una vez al día los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días. (2.2)
- Tome INQOVI con el estómago vacío. (2.2)

### PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Mielosupresión:** Se pueden producir complicaciones infecciosas y mielosupresión graves y mortales. Obtenga los recuentos de todas las células sanguíneas (hemograma) antes de iniciar INQOVI, antes de cada ciclo, y según esté clínicamente indicado, para

monitorear la respuesta y la toxicidad. Retrase el siguiente ciclo y reinicie a la misma dosis o a otra menor, según lo recomendado. (2.3, 5.1)

- **Toxicidad embrionaria-fetal:** Puede dañar el feto. Informe a las pacientes con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto y recomiende usar anticoncepción eficaz. (5.2, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 20\%$ ) son: cansancio, estreñimiento, hemorragia, mialgia, mucositis, artralgia, náuseas, disnea, diarrea, erupción cutánea, mareos, neutropenia febril, edema, dolor de cabeza, tos, disminución del apetito, infección de las vías respiratorias altas, neumonía y aumento de las transaminasas. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 50\%$ ) fueron: disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución de la concentración de hemoglobina. (6.1)

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con **Taiho Oncology, Inc.** al 1-844-878-2446 o con la FDA en el 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Medicamentos metabolizados por la citidina desaminasa:** Evite la administración simultánea con INQOVI. (7)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** Informe a la paciente que no debe amamantar. (8.2)
- **Infertilidad:** Puede alterar la fertilidad. (8.3)

Consulte en la sección 17 la **INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE** y el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente.

Revisado: 07/2020

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante de administración
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Monitoreo y modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Mielosupresión
- 5.2 Toxicidad embrionaria-fetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de INQOVI sobre otros medicamentos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 15 BIBLIOGRAFÍA

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

\*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

INQOVI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que presentan síndromes mielodisplásicos (SMD), incluidos pacientes con tratamiento y sin tratamiento previo, con SMD de novo y secundario, con los siguientes subtipos francés-americano-británico (anemia resistente al tratamiento, anemia resistente al tratamiento con sideroblastos anillados, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos y leucemia mielomonocítica crónica [LMMC]) y grupos de riesgo intermedio-1, riesgo intermedio-2 y alto riesgo según el Sistema Internacional de Valoración Pronóstica.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información importante de administración

NO sustituya INQOVI por un producto intravenoso con decitabina en un ciclo.

Considere la administración de antieméticos antes de cada uso para minimizar las náuseas y los vómitos [consulte Reacciones adversas (6.1)].

#### 2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de INQOVI es 1 comprimido (que contiene 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez al día los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días, durante un mínimo de 4 ciclos, hasta avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Conseguir una respuesta completa o parcial puede tomar más de 4 ciclos.

Indique a los pacientes lo siguiente:

- Tomar INQOVI a la misma hora todos los días.
- Tragar los comprimidos enteros. No deben cortar, triturar ni masticar los comprimidos.
- No comer nada 2 horas antes ni 2 horas después de cada dosis.
- Tomar un comprimido al día durante 5 días en cada ciclo. Si el paciente se salta una dosis y no han pasado más de 12 horas de la hora habitual en que debería haberla tomado, indique al paciente que tome la dosis omitida lo antes posible y que luego reinicie el horario de dosis diario normal. Aumente el período de administración de la dosis en un día por cada dosis que se salte para completar las 5 dosis diarias de cada ciclo.
- No tome una dosis extra si vomita después de la administración de INQOVI y continúe con la siguiente dosis programada.

INQOVI es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales correspondientes de manejo y eliminación<sup>1</sup>.

#### 2.3 Monitoreo y modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas Reacciones adversas hematológicas

Obtenga el recuento de todas las células sanguíneas (hemograma) antes de iniciar el tratamiento con INQOVI y antes de cada ciclo. Retrase el siguiente ciclo si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es inferior a 1000/ $\mu$ l y el recuento de plaquetas es inferior a 50,000/ $\mu$ l en ausencia de enfermedad activa. Monitoree los recuentos de todas las células sanguíneas hasta que el RAN sea 1000/ $\mu$ l o superior y el recuento de plaquetas sea de 50,000/ $\mu$ l o superior [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

- Si se produce una recuperación a nivel hematológico (RAN mínima de 1000/μl y recuento mínimo de plaquetas de 50,000/μl) en las 2 semanas siguientes a lograr la remisión, siga usando la misma dosis de INQOVI.
- Si no se produce una recuperación hematológica (RAN mínimo de 1000/μl y recuento de plaquetas mínimo de 50,000/μl) en las 2 semanas siguientes a lograr la remisión:
  - Retrase la administración de INQOVI durante un período máximo de 2 semanas más Y
  - Reinicie con una dosis reducida administrando INQOVI los días 1 a 4. Considere mayores reducciones de la dosis en el orden que se indica en la Tabla 1 si la mielosupresión persiste después de una reducción de la dosis. Mantenga o aumente la dosis en los siguientes ciclos, según esté clínicamente indicado.

**Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de INQOVI en caso de mielosupresión**

Disminución de la dosis	Pauta posológica
Primera	1 comprimido por vía oral una vez todos los días durante los días 1 a 4
Segunda	1 comprimido por vía oral una vez todos los días durante los días 1 a 3
Tercera	1 comprimido por vía oral una vez todos los días durante los días 1, 3 y 5

Trate la neutropenia febril y la neutropenia grave persistente con tratamiento de apoyo [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

#### Reacciones adversas no hematológicas

Retrase el siguiente ciclo en caso de las siguientes reacciones adversas no hematológicas y reinicie con la misma dosis o una dosis menor tras su resolución:

- Creatina sérica 2 mg/dl o superior
- Bilirrubina sérica el doble del límite superior de la normalidad (LSN) o superior
- Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) el doble del LSN o superior
- Infección activa o descontrolada

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de INQOVI contienen 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina. Los comprimidos tienen forma ovalada, biconvexa, revestimiento pelicular y son de color rojo y llevan la grabación "H35" en un lado.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Mielosupresión

Se puede presentar mielosupresión grave y mortal con INQOVI. Según los valores de laboratorio, en el 82% de los pacientes se produjo aparición de trombocitopenia o empeoramiento de esta (en el 76% de los casos fue de grado 3 o 4). En el 73% de los pacientes se produjo neutropenia (en el 71% de ellos de grado 3 o 4). En el 71% de los pacientes se produjo anemia (en el 55% de ellos de grado 3 o 4). En el 33% de los pacientes se produjo neutropenia febril (en el 32% de ellos de grado 3 o 4). La mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia, anemia y neutropenia febril) es la causa más frecuente de interrupción o disminución de la dosis de INQOVI; se presenta en el 36% de los pacientes. En el 1% de los pacientes fue necesario interrumpir permanentemente la dosis a causa de la mielosupresión (neutropenia febril). Se puede presentar mielosupresión y empeoramiento de la neutropenia con mayor frecuencia durante el primer o segundo ciclo de tratamiento y es posible que no indique necesariamente progresión del SMD subyacente.

Se pueden producir complicaciones infecciosas graves y mortales con INQOVI. En el 21% de los pacientes se produjo neumonía (en el 15% de ellos de grado 3 o 4). En el 14% de los pacientes se produjo septicemia (en el 11% de ellos de grado 3 o 4). En el 1% de los pacientes se produjo neumonía mortal, en el 1% septicemia mortal y choque séptico mortal en el 1% [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Obtenga los recuentos de todas las células sanguíneas (hemograma) antes de iniciar INQOVI, antes de cada ciclo, y según esté clínicamente indicado, para monitorear la respuesta y la toxicidad. Administre factores de crecimiento y terapias contra infecciones para tratamiento o de manera profiláctica, según sea apropiado. Retrase el siguiente ciclo y reinicie a la misma dosis o a otra menor, según lo recomendado [consulte Dosis y administración (2.3)].

#### 5.2 Toxicidad embrionaria-fetal

Según los hallazgos obtenidos a partir de datos de seres humanos, estudios realizados en animales y en su mecanismo de acción, INQOVI puede dañar el feto cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios preclínicos realizados en ratones y ratas a los que se les administró decitabina, esta fue teratogena, fetotóxica y embriotóxica a dosis inferiores a la dosis recomendada para seres humanos.

Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 6 meses después de la última dosis. Informe a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 3 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las siguientes reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en otras partes del etiquetado:

- Mielosupresión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones altamente variables, los porcentajes de acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los porcentajes de los ensayos clínicos de otro medicamento y posiblemente no reflejen los porcentajes observados en la práctica.

#### Síndrome mielodisplásico y leucemia mielomonocítica crónica

Se evaluó la seguridad de INQOVI en una población de seguridad agrupada que incluyó pacientes inscritos en los estudios ASTX727-01-B y ASTX727-02 [consulte Estudios clínicos (14)].

Se aleatorizaron los pacientes para que recibieran INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez todos los días durante los días 1 a 5 del primer ciclo y 20 mg/m<sup>2</sup> de decitabina por vía intravenosa los días 1 a 5 del ciclo 2 o la secuencia inversa y luego, INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez todos los días durante los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días en el ciclo 3 y posteriores. Se permitió que los pacientes recibieran un ciclo previo de decitabina o azacitidina y no hubo límite en la superficie o peso corporal. Entre los pacientes que recibieron INQOVI, el 61% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 24% estuvo expuesto a INQOVI durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 68% de los pacientes que recibieron INQOVI. Las reacciones adversas graves que se produjeron en > 5% de los pacientes incluyeron neutropenia febril (30%), neumonía (14%) y septicemia (13%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6% de los pacientes. Estas incluyeron septicemia (1%), choque séptico (1%), neumonía (1%), insuficiencia respiratoria (1%) y un caso de hemorragia y otro de muerte repentina.

En el 5% de los pacientes que recibieron INQOVI fue necesario interrumpir el medicamento de manera permanente a causa de una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente del medicamento fueron neutropenia febril (1%) y neumonía (1%).

En el 41% de los pacientes que recibieron INQOVI fue necesario interrumpir la dosis a causa de una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en > 5% de los pacientes tratados con INQOVI incluyeron: neutropenia (18%), neutropenia febril (8%), trombocitopenia (6%) y anemia (5%).

En el 19% de los pacientes que recibieron INQOVI fue necesario reducir la dosis a causa de una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en > 2% de los pacientes tratados con INQOVI incluyeron: neutropenia (12%), anemia (3%) y trombocitopenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron: cansancio, estreñimiento, hemorragia, mialgia, mucositis, artralgia, náuseas, disnea, diarrea, erupción cutánea, mareos, neutropenia febril, edema, dolor de cabeza, tos, disminución del apetito, infección de las vías respiratorias altas, neumonía y aumento de las transaminasas. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 50%) fueron: disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución de la concentración de hemoglobina.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas en la población de seguridad agrupada.

**Tabla 2: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes que recibieron INQOVI en la población agrupada de seguridad**

Reacciones adversas	Ciclo 1 de INQOVI N=107		Intravenosa Decitabina Ciclo 1 N=106		INQOVI† Todos los ciclos N=208	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</b>						
Cansancio <sup>1</sup>	29	2	25	0	55	5
Hemorragia <sup>2</sup>	24	2	17	0	43	3
Edema <sup>3</sup>	10	0	11	0	30	0.5
Pirexia	7	0	7	0	19	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Estreñimiento <sup>4</sup>	20	0	23	0	44	0
Mucositis <sup>5</sup>	18	1	24	2	41	4
Náuseas	25	0	16	0	40	0.5
Diarrea <sup>6</sup>	16	0	11	0	37	1
Aumento en las concentraciones de transaminasas <sup>7</sup>	12	1	3	0	21	3
Dolor abdominal <sup>8</sup>	9	0	7	0	19	1
Vómitos	5	0	5	0	15	0

(continuación)

**Tabla 2: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes que recibieron INQOVI en la población agrupada de seguridad**

Reacciones adversas	Ciclo 1 de INQOVI N=107		Intravenosa Decitabina Ciclo 1 N=106		INQOVI† Todos los ciclos N=208	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Mialgia <sup>9</sup>	9	2	16	1	42	3
Artralgia <sup>10</sup>	9	1	13	1	40	3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Disnea <sup>11</sup>	17	3	9	3	38	6
Tos <sup>12</sup>	7	0	8	0	28	0
<b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>						
Neutropenia febril	10	10	13	13	33	32
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción cutánea <sup>13</sup>	12	1	11	1	33	0.5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Mareos <sup>14</sup>	16	1	11	0	33	2
Dolor de cabeza <sup>15</sup>	22	0	13	0	30	0
Neuropatía <sup>16</sup>	4	0	8	0	13	0
<b>Trastornos metabólicos y de nutrición</b>						
Disminución del apetito	10	1	6	0	24	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones de las vías respiratorias altas <sup>17</sup>	6	0	3	0	23	1
Neumonía <sup>18</sup>	7	7	7	5	21	15
Septicemia <sup>19</sup>	6	6	2	1	14	11
Celulitis <sup>20</sup>	4	1	3	2	12	5
<b>Investigaciones</b>						
Insuficiencia renal <sup>21</sup>	9	0	8	1	18	0
Disminución del peso corporal	5	0	3	0	10	1
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</b>						
Caídas	4	0	1	0	12	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	6	0	2	0	12	0.5
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipotensión <sup>22</sup>	4	0	6	1	11	2
<b>Trastornos cardíacos</b>						
Arritmia <sup>23</sup>	3	0	2	0	11	1

† Incluye las reacciones adversas que se produjeron durante todos los ciclos, incluido durante el tratamiento con 1 ciclo de decitabina intravenosa.

<sup>1</sup> Incluye cansancio, astenia y letargo

<sup>2</sup> Incluye contusión, epistaxis, petequias, hematuria, hemorragia conjuntival, hemorragia bucal, púrpura, angina bullosa hemorrágica, sangrado gingival, matoma, hemoptisis, contusión ocular, diátesis hemorrágica, aumento de la tendencia a la formación de moretones, hemorragia vaginal, hematoma en la pared abdominal, ampollas de sangre, contusión ósea, moretón en zona de colocación de catéter, equimosis, hemorragia genital, hematoma intrabdominal, hematoma en la mucosa oral, hemorragia periorbital, hemorragia relacionada con el procedimiento, hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia retiniana, hemorragia esclerótica, púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia en la lengua y hemorragia en la zona de pinchazo en vaso sanguíneo.

<sup>3</sup> Incluye edema periférico, inflamación periférica, hinchazón de la cara, sobrecarga de líquidos, edema localizado, edema facial, edema, hinchazón ocular, edema palpebral, retención de líquidos, hinchazón periorbital, edema escrotal, hinchazón escrotal e hinchazón

<sup>4</sup> Incluye estreñimiento y heces duras

<sup>5</sup> Incluye dolor orofaríngeo, estomatitis, úlceras en la boca, proctalgia, dolor oral, gingivitis, trastorno oral, dolor gingival, colitis, glosodinia, hinchazón de la boca, faringitis, proctitis, duodenitis, enteritis, malestar gingival, hinchazón gingival, trastorno en los labios, úlceras en los labios, úlceras en la mucosa, úlcera nasal, gingivitis no infecciosa, formación de ampollas en la mucosa oral, eritema en la mucosa oral, eritema faríngeo, úlceras en la faringe, úlceras en la lengua y vulvitis

<sup>6</sup> Incluye diarrea y heces blandas

<sup>7</sup> Incluye aumento de la concentración de alanina aminotransferasa, aumento de la concentración de aspartato aminotransferasa, aumento de la concentración de alcalina fosfatasa en sangre, aumento de la concentración de gamma-glutamilttransferasa, aumento en la prueba de la función hepática y aumento de la concentración de las transaminasas

<sup>8</sup> Incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, malestar epigástrico y malestar abdominal

<sup>9</sup> Incluye mialgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, dolor, dolor músculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, debilidad muscular, dolor torácico músculoesquelético, dolor costal, rigidez músculoesquelética, distensión muscular y malestar músculoesquelético

<sup>10</sup> Incluye artralgia, dolor en la espalda, dolor en el cuello, rigidez articular, dolor mandibular, hinchazón de articulaciones, bursitis, disminución de la amplitud de movimiento articular y lesión articular

<sup>11</sup> Incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia, sibilancias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y taquipnea

<sup>12</sup> Incluye tos y tos productiva

<sup>13</sup> Incluye erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea, eritema, lesión cutánea, folliculitis, dermatitis, dermatitis acneiforme, eccema, eritema multiforme, erupción cutánea eritematosa, queratosis seborreica, úlcera cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eccema numular, eritema genital, erupción cutánea papular, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea pustular, dermatitis seborreica, exfoliación cutánea, irritación cutánea, dermatitis por estasis venosa y queratitis ulcerosa

<sup>14</sup> Incluye mareos, vértigo, mareo postural y vértigo posicional

<sup>15</sup> Incluye dolor de cabeza, dolor sinusal y dolor de cabeza sinusal

<sup>16</sup> Incluye hipostesia, parestesia, neuropatía periférica, trastorno de la marcha, neuropatía sensorial periférica, ataxia, trastorno del equilibrio, plexopatía braquial, síndrome del túnel carpiano y dolor radicular

<sup>17</sup> Incluye infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis e infección vírica de las vías respiratorias altas

<sup>18</sup> Incluye neumonía, neumonitis, neumonía atípica e infección pulmonar

<sup>19</sup> Incluye septicemia, bacteriemia, choque séptico, endocarditis, bacteriemia por pseudomonas y bacteriemia estafilocócica

<sup>20</sup> Incluye celulitis, celulitis en el lugar de colocación del catéter y picadura infectada

<sup>21</sup> Incluye aumento de la concentración de creatinina en sangre, lesión renal aguda, aumento de la urea en sangre, aumento de la concentración de creatina en sangre e insuficiencia renal

<sup>22</sup> Incluye hipotensión, disminución de la presión arterial y choque cardiogénico

<sup>23</sup> Incluye taquicardia sinusal, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, aleteo auricular, bradicardia sinusal y trastorno de la conducción

Las reacciones adversas, relevantes desde el punto de vista clínico, que se produjeron en < 10% de los pacientes que recibieron INQOVI incluyeron:

- Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet) (1%)
- Síndrome de lisis tumoral (0.5%)

**Tabla 3: Empeoramiento de determinadas anomalías de laboratorio (> 20%) respecto al inicio en pacientes que recibieron INQOVI en la población de seguridad agrupada**

Anomalía de laboratorio*	Ciclo 1 de INQOVI†		Intravenosa Decitabina Ciclo 1†		INQOVI Todos los ciclos†	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>						
Disminución del recuento de leucocitos	79	65	77	59	87	81
Disminución del recuento de plaquetas	79	65	77	67	82	76
Disminución del recuento de neutrófilos	70	65	62	59	73	71
Disminución de la concentración de hemoglobina	58	41	59	36	71	55
<b>Bioquímica</b>						
Aumento de la concentración de glucosa	19	0	11	0	54	7
Disminución de la concentración de albúmina	22	1	20	0	45	2
Aumento de la concentración de alcalina fosfatasa	22	1	12	0	42	0.5
Disminución de la concentración de glucosa	14	0	17	0	40	1
Aumento de la concentración de alanina aminotransferasa	13	1	7	0	37	2
Disminución de la concentración de sodio	9	2	8	0	30	4
Disminución de la concentración de calcio	16	0	12	0	30	2
Aumento de la concentración de aspartato aminotransferasa	6	1	2	0	30	2
Aumento de la concentración de creatinina	7	0	8	0	29	0.5

\* Incluye las anomalías de laboratorio que empeoraron uno o más grados. El grado 3-4 incluye las anomalías de laboratorio que empeoraron hasta grado 3 o 4.

† El denominador utilizado para calcular el porcentaje varió de 103 a 107 para el ciclo 1 de INQOVI, de 102 a 106 para el ciclo de decitabina intravenosa y de 203 a 208 para todos los ciclos de INQOVI según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

## 6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de decitabina intravenosa después de su aprobación. Puesto que estas reacciones se comunican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento.

*Trastornos hematológicos y del sistema linfático:* Síndrome de diferenciación

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Enfermedad pulmonar intersticial

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efectos de INQOVI sobre otros medicamentos

#### Medicamentos metabolizados por la citidina desaminasa

La cedazuridina es un inhibidor de la enzima citidina desaminasa (CDA). La administración simultánea de INQOVI con medicamentos metabolizados por la CDA podría resultar en un aumento de la exposición sistémica con el potencial de aumento de la toxicidad de estos medicamentos [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Evite la administración simultánea de INQOVI con medicamentos metabolizados por la CDA.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Según los hallazgos obtenidos a partir de datos de seres humanos, estudios realizados en animales y en su mecanismo de acción [consulte *Farmacología clínica (12.1)*], INQOVI puede dañar el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Un único informe de un caso publicado sobre el uso de decitabina intravenosa durante el primer trimestre de gestación describe resultados adversos en el desarrollo fetal, incluido defectos de nacimiento importantes (anomalías estructurales). En estudios de reproducción realizados en animales, la administración intravenosa de decitabina a ratones y ratas preñadas durante la organogénesis, a dosis aproximadamente un 7% de la dosis recomendada para seres humanos según superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) provocó resultados adversos en el desarrollo, incluyendo aumento de la mortalidad embrionaria-fetal, alteraciones en el crecimiento y anomalías estructurales (consulte *Datos*). Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo calculado de defectos congénitos graves y de aborto natural. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, aborto natural u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo calculado de fondo de defectos congénitos graves y de aborto natural en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en seres humanos

No se disponen de datos sobre el uso de INQOVI en mujeres embarazadas.

Un único informe de caso publicado de exposición a decitabina intravenosa durante el embarazo en una mujer de 39 años con una neoplasia hematológica describió múltiples anomalías estructurales después de 6 ciclos de tratamiento en la semana 18 de gestación. Estas anomalías incluyeron: holoprosencefalia, ausencia del hueso nasal, deformidad media facial, labio leporino y hendidura palatina, polidactilia y pie zambo. Se terminó el embarazo.

##### Datos en animales

No se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción con INQOVI o cedazuridina.

La exposición a decitabina dentro del útero causa defectos relacionados con el lóbulo temporal en ratas y/o ratones, lo que incluye supresión del crecimiento, exencefalia, huesos craneales defectuosos, defectos en las costillas/esternabra, focomelia, defectos dactilares, micrognatia, gastrosquisis y micromelia. La decitabina inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de las células progenitoras neurales en el sistema nervioso central (SNC) fetal e induce la hendidura palatina en el feto murino en desarrollo. Estudios realizados en ratones también han mostrado que la administración de decitabina durante la osteoblastogénesis (día 10 de gestación) induce la pérdida ósea en la progenie.

En ratones expuestos a inyecciones intraperitoneales únicas de decitabina (0; 0.9 y 3.0  $\text{mg}/\text{m}^2$ , aproximadamente el 2% y el 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días 8, 9, 10 u 11 de la gestación, no se observó toxicidad materna, pero se observó una disminución de la supervivencia fetal después del tratamiento con la dosis de 3  $\text{mg}/\text{m}^2$ , así como una disminución del peso fetal con ambos niveles de dosis. La dosis de 3  $\text{mg}/\text{m}^2$  provocó defectos fetales característicos para cada día de tratamiento, incluidos costillas supernumerarias (con ambos niveles de dosis), fusión de vértebras y costillas, hendidura palatina, defectos vertebrales, defectos en extremidades posteriores y defectos dactilares en extremidades anteriores y posteriores.

En ratas que recibieron una única inyección intraperitoneal de 2.4; 3.6 o 6  $\text{mg}/\text{m}^2$  de decitabina (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) en los días 9-12 de gestación, no se observó toxicidad materna. No hubo fetos vivos en cualquiera de las dosis cuando se inyectó decitabina el día 9 de gestación. Se observó una importante disminución de la supervivencia fetal, así como un menor peso de los fetos a dosis superiores a 3.6  $\text{mg}/\text{m}^2$  cuando se administró

decitabina el día 10 de gestación. Se observaron mayores incidencias de anomalías vertebrales y en las costillas con todos los niveles de dosis e inducción de exoftalmia, exencefalia y hendidura palatina con la dosis de 6  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Se observó una mayor incidencia de defectos dactilares en las extremidades anteriores en fetos a dosis superiores a 3.6  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Se observó una disminución del tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con la dosis de 6  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

Se evaluó el efecto de la decitabina sobre el desarrollo posnatal y la capacidad reproductiva en ratones que recibieron una única inyección intraperitoneal de 3  $\text{mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente el 7% de la dosis clínica diaria recomendada) el día 10 de gestación. El peso corporal de los machos y las hembras expuestos a decitabina en el útero fue significativamente menor en relación con los controles en todos los puntos de tiempo posnatales. No se observó ningún efecto constante sobre la fertilidad cuando las ratonas expuestas intrauterinamente se aparearon con machos que no habían recibido tratamiento. Las hembras sin tratar apareadas con machos que habían estado expuestas intrauterinamente mostraron una menor fertilidad a los 3 y 5 meses de edad (tasa de preñez del 36% y 0%, respectivamente). Estudios de seguimiento indicaron que el tratamiento de ratonas preñadas con decitabina el día 10 de gestación se asoció con una menor tasa de preñez resultante de los efectos sobre la producción de espermatozoides en la generación F1.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cedazuridina, decitabina o de sus metabolitos en leche humana ni de sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el lactante, indique a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con INQOVI ni durante al menos 2 semanas después de recibir la última dosis.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

INQOVI puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### Prueba de embarazo

Compruebe si las mujeres con capacidad para procrear están embarazadas antes de iniciar tratamiento con INQOVI.

#### Anticoncepción

##### Mujeres

Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 6 meses después de la última dosis.

##### Hombres

Según los hallazgos de genotoxicidad, informe a los varones que tengan parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 3 meses después de la última dosis [consulte *Toxicología preclínica (13.1)*].

#### Infertilidad

Según los hallazgos sobre la decitabina y cedazuridina en animales, INQOVI puede alterar la fertilidad masculina [consulte *Toxicología preclínica (13.1)*]. Se desconoce la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad.

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de INQOVI en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

De los 208 pacientes de estudios clínicos que recibieron INQOVI, el 75% tenía 65 años o más, mientras que el 36% de los pacientes tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de 65 años de edad o más, los de 75 años de edad o más y los pacientes más jóvenes.

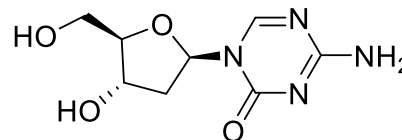
### 8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de la dosis de INQOVI en pacientes que presenten insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina [CLCr] de 30 a 89 ml, según la fórmula de Cockcroft-Gault). Debido a la posibilidad de aumento de las reacciones adversas, monitorea frecuentemente a los pacientes que tengan insuficiencia renal (CLCr de 30 a 59 ml/min) para detectar reacciones adversas. INQOVI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr de 15 a 29 ml/min) o con nefropatía terminal (NFT): CLCr <15 ml/min [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

## 11 DESCRIPCIÓN

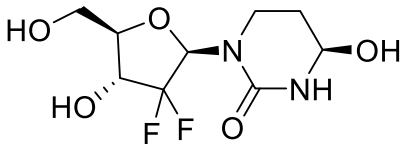
### Decitabina

La decitabina es un inhibidor metabólico nucleosídico. La decitabina es un sólido de color blanco a blanco roto con la fórmula molecular de  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$  y un peso molecular de 228.21 daltons. Su nombre químico según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es 4-amino-1-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona y tiene la siguiente la siguiente fórmula estructural:



## Cedazuridina

La cedazuridina es un inhibidor de la citidina desaminasa (CDA). La cedazuridina es un sólido de color blanco a blanco roto con la fórmula molecular de  $C_9H_{14}F_2N_2O_5$  y un peso molecular de 268.21 daltons. Su nombre químico según la IUPAC es (4*R*)-1-[(2*R*,4*R*,5*R*)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil) oxolan-2-il]-4-hidroxi-1,3-diazinan-2-ona y tiene la siguiente fórmula estructural:



## INQOVI

Los comprimidos de INQOVI (decitabina y cedazuridina) para uso oral contienen 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina. Los comprimidos tienen forma ovalada, biconvexa, revestimiento pelicular y son de color rojo y llevan la grabación "H35" en un lado. Cada comprimido con revestimiento pelicular contiene los siguientes componentes inactivos: monohidrato de lactosa, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El revestimiento pelicular contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La decitabina es un inhibidor metabólico nucleosídico que se piensa ejerce sus efectos después de la fosforilación e incorporación directa en el ADN y la inhibición de la ADN metiltransferasa, lo que provoca hipometilación del ADN y diferenciación celular y/o apoptosis. La decitabina inhibe *in vitro* la metilación del ADN, lo que se consigue a concentraciones que no causan supresión importante de la síntesis de ADN. La hipometilación inducida por la decitabina en células cancerosas podría restaurar la función normal en genes que son fundamentales para el control de la proliferación y diferenciación celular. En células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de la decitabina también se puede atribuir a la formación de aductos covalentes entre la ADN metiltransferasa y la incorporación de la decitabina en el ADN. Las células no proliferantes son relativamente insensibles a la decitabina.

La citidina desaminasa (CDA) es una enzima que cataliza la degradación de la citidina, incluida la decitabina análoga de la citidina. Concentraciones altas de CDA en el sistema gastrointestinal y el hígado degradan la decitabina y limitan su biodisponibilidad oral. La cedazuridina es un inhibidor de la CDA. La administración de cedazuridina con decitabina aumenta la exposición sistémica de la decitabina.

### 12.2 Farmacodinámica

La decitabina indujo hipometilación tanto *in vitro* como *in vivo*. En pacientes que recibieron la dosis recomendada de INQOVI, el cambio máximo respecto al inicio en la desmetilación de elementos-1 nucleotídicos intercalados largos (LINE-1) se observó el día 8 con una recuperación incompleta de la metilación de LINE-1 hasta niveles iniciales al final del ciclo de tratamiento.

Según los análisis de exposición-respuesta, se observó una relación entre un incremento en la exposición acumulativa diaria de decitabina a 5 días y una mayor probabilidad de algunas reacciones adversas (p. ej., trombocitopenia, neutropenia de cualquier grado) en los estudios clínicos.

### 12.3 Farmacocinética

En la Tabla 4 se presenta la farmacocinética de la decitabina y cedazuridina después de la administración de INQOVI a la dosis recomendada en pacientes con SMD y LMMC.

El cociente medio geométrico (CMG) del área debajo de la curva (ABC) de la decitabina después de la primera dosis de INQOVI en comparación con la de la decitabina intravenosa el día 1 fue del 60% (intervalos de confianza o IC del 90%: 55, 65) en pacientes con SMD y LMMC [consulte Dosis y administración (2.1)]. El CMG del ABC de la decitabina después de 5 dosis diarias consecutivas (una vez al día) de INQOVI en comparación con el de la decitabina intravenosa el día 5 fue de 106% (IC del 90%: 98, 114) y el CMG del ABC acumulativo de la decitabina después de 5 dosis diarias consecutivas (una vez al día) de INQOVI en comparación con el de la decitabina intravenosa fue de 99% (IC del 90%: 93, 106).

Se produjo un aumento aproximadamente proporcional a la dosis en las concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la ABC en el intervalo de administración de la dosis de decitabina después de la administración oral de 20 mg a 40 mg de decitabina una vez al día (de 0.6 a 1.1 veces la dosis recomendada) en combinación con 100 mg de cedazuridina oral y en el caso de la cedazuridina, después de la administración de 40 a 100 mg de cedazuridina una vez al día (de 0.4 a 1.0 veces la dosis recomendada) en combinación con 20 mg de decitabina oral.

Tabla 4: Farmacocinética de los componentes de INQOVI\*

Parámetro	Decitabina	Cedazuridina
<b>Información General</b>		
Con la dosis recomendada de INQOVI durante 5 días consecutivos:		
ABC acumulativa a 5 días, ng.hr/ml	851 (50%)	--
ABC día 1, ng.hr/ml	103 (55%)	2950 (49%)
ABC en estado estacionario, ng.hr/ml	178 (53%)	3291 (45%)
Período hasta alcanzar estado estacionario, días	2	2
Cociente de acumulación basado en la ABC	1.7 (42%)	1.1 (63%)
$C_{m\acute{a}x}$ , ng/ml	145 (55%)	371 (52%)
<b>Absorción</b>		
Biodisponibilidad	La cedazuridina aumenta la exposición oral a la decitabina	20% (23%)
$T_{m\acute{a}x}$ , horas <sup>‡</sup>	1 (de 0.3 a 3.0)	3 (de 1.5 a 6.1)
<b>Distribución</b>		
V/F en estado estacionario, l	417 (54%)	296 (51%)
Fracción no unida, <i>in vitro</i>	Del 96% (4%) al 94% (2%) entre 17 ng/ml a 342 ng/ml	Del 66% (6%) al 62% (2%) entre 1000 ng/ml a 50,000 ng/ml
<b>Eliminación</b>		
Semivida en estado estacionario*, horas	1.5 (27%)	6.7 (19%)
CL/F en estado estacionario, l/hora	197 (53%)	30.3 (46%)
<b>Metabolismo</b>		
Vías principales	Principalmente por la citidina desaminasa (CDA) y por la degradación psicoquímica	Conversión a epímero mediante degradación psicoquímica
<b>Excreción<sup>§</sup></b>		
Total (% sin cambios)	--	46% (21%) en orina y 51% (27%) en heces

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración plasmática máxima;  $ABC_{0-24h}$ = área bajo la curva de concentración tiempo-concentración plasmática desde el momento cero hasta las 24 horas; CV=coeficiente de variación; DE=desviación estándar;  $T_{m\acute{a}x}$ = período de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; V/F=volumen de distribución aparente; CL/F=depuración aparente

\* Media (%CV)

† Media (DE)

‡ Mediana (intervalo)

§ Sujetos sanos

#### Poblaciones específicas

La edad (de 32 a 90 años), el género y la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a 1.5 veces el LSN o AST > LSN) no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de la decitabina o cedazuridina después de la dosis de INQOVI.

La exposición a decitabina (ABC) aumentó a menor superficie o peso corporales y la exposición a cedazuridina aumentó a menor CLcr. Sin embargo, la superficie corporal (de 1.3 a 2.9 m<sup>2</sup>), el peso corporal (de 41 a 158 kg) y la insuficiencia renal leve o moderada (CLcr de 30 a 80 ml/min basada en la fórmula de Cockcroft Gault) no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la decitabina y la cedazuridina después de la dosis de INQOVI.

Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1.5 a 3 veces el LSN y cualquier AST) y grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST) o la insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a < 30 ml/min) y la NFT (CLcr < 15 ml/min) sobre la farmacocinética de la decitabina y la cedazuridina.

#### Estudios de interacción farmacológica

##### Estudios clínicos

La decitabina no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la cedazuridina. La cedazuridina aumentó la exposición de la decitabina.

La administración simultánea de INQOVI con inhibidores de la bomba de protones no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la exposición a la decitabina o la cedazuridina.

### Estudios *in vitro*

**Enzimas CYP:** La cedazuridina no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP). La cedazuridina no induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C9, o CYP3A ni inhibe CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A.

**Sistemas de transportadores:** La cedazuridina no es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P), MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1 ni OCT2, y no inhibe la gp-P, BCRP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, ni OCT2.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

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

INQOVI es genotóxica. La decitabina aumentó la frecuencia mutacional en células de linfoma de ratón L5178Y y se produjeron mutaciones en un transgen lac-I *E. coli* en ADN colónico de ratones tratados con decitabina. La decitabina también causó reordenaciones cromosómicas en larvas de moscas de la fruta. La cedazuridina fue genotóxica en un ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo de Ames) y en un estudio de aberración cromosómica *in vitro* que usó linfocitos humanos.

Estudios de toxicidad con dosis repetidas y estudios de fertilidad realizados en animales mostraron resultados adversos sobre la fertilidad y la función reproductora. En ratones macho que recibieron inyecciones intraperitoneales de 0.15; 0.3 o 0.45 mg/m<sup>2</sup> de decitabina (aproximadamente del 0.3% al 1% de la dosis clínica recomendada) 3 veces a la semana durante 7 semanas, se observó disminución en el peso de los testículos, histología anormal y reducciones significativas en la cantidad de espermatozoides a dosis  $\geq 0.3$  mg/m<sup>2</sup>. En hembras apareadas con machos que recibieron  $\geq 0.3$  mg/m<sup>2</sup> de decitabina, el porcentaje de preñez se redujo y la pérdida preimplantación disminuyó significativamente.

Se administró decitabina por vía oral a ratas a dosis de 0.75; 2.5 o 7.5 mg/kg/día en ciclos de 5 días de tratamiento/23 días sin tratamiento durante un período total de 90 días. Se observaron pesos bajos de testículos y epidídimos, histología anormal y una menor cantidad de espermatozoides a dosis  $\geq 0.75$  mg/kg. La dosis de 0.75 mg/kg resultó en exposiciones en animales que triplicaba aproximadamente la exposición en pacientes a la dosis clínica recomendada, en función del ABC.

Se administró cedazuridina por vía oral a ratones a dosis de 100, 300 o 1000 mg/kg/día en ciclos de 7 días de tratamiento/21 días sin tratamiento durante un período total de 91 días. Se observaron hallazgos adversos en los órganos reproductores de machos y hembras con la dosis de 1000 mg/kg, así como una histología anormal de los testículos y epidídimo, menor cantidad de espermatozoides e histología ovárica anormal. La dosis de 1000 mg/kg resultó en exposiciones en animales que eran aproximadamente 108 veces superiores a la exposición en pacientes a la dosis clínica recomendada, en función del ABC. Los efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos fueron reversibles después de un período de recuperación.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### Estudio ASTX727-01-B

INQOVI se evaluó en el estudio ASTX727-01-B, un estudio cruzado abierto, aleatorizado, de 2 ciclos, 2 secuencias (NCT02103478) que incluyó 80 pacientes adultos con SMD (riesgo intermedio-1, intermedio-2 o de alto riesgo según el Sistema Internacional de Valoración Pronóstica o IPSS) o LMMC. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral en el ciclo 1 y 20 mg/m<sup>2</sup> de decitabina por vía intravenosa en el ciclo 2 o la secuencia inversa. Tanto INQOVI como la decitabina intravenosa se administraron una vez al día los días 1 a 5 del ciclo de 28 días. A partir del ciclo 3, todos los pacientes recibieron INQOVI por vía oral una vez al día los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del nivel de riesgo según el IPSS. Doce (15%) de los 80 pacientes recibieron un trasplante de células madre después del tratamiento con INQOVI.

En la Tabla 5 se presentan las características demográficas y patológicas iniciales.

Tabla 5: Características demográficas e iniciales para el estudio ASTX727-01-B

Característica	N=80
<b>Edad</b>	
Mediana (mín, máx) (años)	71 (32, 90)
<b>Sexo (%)</b>	
Varón	76
Mujer	24
<b>Raza (%)</b>	
Caucásica	93
De raza negra o afroamericano	3
Asiática	1
Otra o no respondió	4
<b>Estado funcional según ECOG (%)</b>	
0	44
1	48
2	9
<b>Categoría de la enfermedad/IPSS (%)</b>	
SMD INT-1	44
SMD INT-2	24
SMD de alto riesgo	11
LMMC	21
<b>Tratamiento previo con HMA* (%)</b>	
Tratamiento previo con azacitidina	4
Tratamiento previo con decitabina	4
<b>Dependencia transfusional† (%)</b>	
Dependencia de transfusión de eritrocitos	48
Dependencia de transfusión de plaquetas	15

\* Un ciclo solamente, según los criterios de exclusión

† Definida como documentación de  $\geq 2$  unidades de transfusión en los 56 días previos al primer día de tratamiento del estudio.

Se estableció la eficacia según la respuesta completa (RC) y la tasa de conversión de la dependencia transfusional a la independencia transfusional. En la Tabla 6 se muestran los resultados de la eficacia. La mediana del período de seguimiento fue de 24.0 meses (intervalo: de 12.0 a 28.8 meses) y la mediana de la duración del tratamiento fue de 6.6 meses (intervalo de < 0.1 a 27.9).

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con SMD o LMMC del estudio ASTX727-01-B

Criterios de valoración de la eficacia	INQOVI N=80
Respuesta completa (%) (IC del 95%)	18 (10, 28)
Mediana de la duración de la RC, en meses (intervalo)*	8.7 (1.1, 18.2)
Mediana del tiempo al inicio de la RC, en meses (intervalo)	4.8 (1.7, 10.0)

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

Entre los 41 pacientes que presentaban dependencia de transfusiones de eritrocitos y/o plaquetas al inicio, 20 (49%) ya no necesitaron dichas transfusiones durante cualquier período de 56 días consecutivos posterior al inicio. De los 39 pacientes que presentaron independencia de transfusiones de eritrocitos y plaquetas al inicio, 25 (64%) siguieron sin necesitar transfusiones durante cualquier período de 56 días consecutivos posterior al inicio.

### Estudio ASTX727-02

INQOVI se evaluó en el estudio ASTX727-02, un estudio cruzado abierto, aleatorizado, de 2 ciclos, 2 secuencias (NCT03306264) que incluyó 133 pacientes adultos con SMD o LMMC, incluidos todos los criterios de clasificación franceses-americanos-británicos (FAB) y las puntuaciones pronósticas de riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo, según el IPSS. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral en el ciclo 1 y 20 mg/m<sup>2</sup> de decitabina por vía intravenosa en el ciclo 2 o la secuencia inversa. Tanto INQOVI como la decitabina intravenosa se administraron una vez al día los días 1 a 5 del ciclo de 28 días. A partir del ciclo 3, todos los pacientes recibieron INQOVI por vía oral una vez al día los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se realizó ninguna estratificación. Veintisiete (20%) de los 133 pacientes recibieron un trasplante de células madre después del tratamiento con INQOVI.

En la Tabla 7 se presentan las características demográficas y patológicas iniciales.

**Tabla 7: Características demográficas y patológicas iniciales para el estudio ASTX727-02**

Característica	N=133
<b>Edad (años)</b>	
Mediana (mín, máx)	71 (44, 88)
<b>Sexo (%)</b>	
Varón	65
Mujer	35
<b>Raza (%)</b>	
Caucásica	91
De raza negra o afroamericano	3
Asiática	2
Otra o no respondió	4
<b>Estado funcional según ECOG (%)</b>	
0	41
1	59
<b>Categoría de la enfermedad/IPSS (%)</b>	
SMD INT-1	44
SMD INT-2	20
SMD de alto riesgo	16
SMD de bajo riesgo	8
LMMC	12
<b>Tratamiento previo con HMA* (%)</b>	
Tratamiento previo con azacitidina	5
Tratamiento previo con decitabina	3
<b>Dependencia transfusional† (%)</b>	
Dependencia de transfusión de eritrocitos	39
Dependencia de transfusión de plaquetas	8

\* Un ciclo solamente, según los criterios de exclusión

† Definida como documentación de  $\geq 2$  unidades de transfusión en los 56 días previos al primer día de tratamiento del estudio.

La medición principal de resultados fue la comparación de la ABC acumulativa de decitabina a 5 días entre INQOVI y la administración intravenosa de decitabina [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Se estableció la eficacia según la respuesta completa (RC) y la tasa de conversión de la dependencia transfusional a la independencia transfusional. En la Tabla 8 se muestran los resultados de la eficacia. La mediana del período de seguimiento fue de 12.6 meses (intervalo: de 9.3 a 20.5) y la mediana de la duración del tratamiento fue de 8.2 meses (intervalo de 0.2 a 19.7).

**Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con SMD o LMMC del estudio ASTX727-02**

Criterios de valoración de la eficacia	INQOVI N=133
Respuesta completa (%) (IC del 95%)	21 (15, 29)
Mediana de la duración de la RC, en meses (intervalo)*	7.5 (1.6, 17.5)
Mediana del tiempo al inicio de la RC, en meses (intervalo)	4.3 (2.1, 15.2)

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

Entre los 57 pacientes que presentaban dependencia de transfusiones de eritrocitos y/o plaquetas al inicio, 30 (53%) ya no necesitaron dichas transfusiones durante cualquier período de 56 días posterior al inicio. De los 76 pacientes que presentaron independencia de transfusiones de eritrocitos y plaquetas al inicio, 48 (63%) siguieron sin necesitar transfusiones durante cualquier período de 56 días posterior al inicio.

## 15 BIBLIOGRAFÍA

1. Medicamentos peligrosos según la OSHA. *OSHA*. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### Presentación

Los comprimidos de INQOVI tienen forma ovalada, biconvexa, revestimiento pelicular y son de color rojo y llevan la grabación "H35" en un lado.

Los comprimidos están envasados en blísteres y se suministran como se indica a continuación:

- NDC: 64842-0727-9; 5 comprimidos en una tira blíster en una caja de cartón a prueba de niños

### Conservación y manejo

Conserve a una temperatura comprendida entre 20 °C a 25 °C (de 68 °F y 77 °F). Se permiten variaciones de temperatura de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada según la USP]. Dispense el medicamento en el envase original.

INQOVI es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales correspondientes de manejo y eliminación<sup>1</sup>.

## 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Informe al paciente que lea el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente (Información para el paciente).

### Mielosupresión

Informe a los pacientes del riesgo de mielosupresión y para que comuniquen lo antes posible a su proveedor de atención médica cualquier síntoma de fiebre, infección, anemia o sangrado. Informe a los pacientes sobre la necesidad de realizar controles de laboratorio [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

### Toxicidad embrionaria-fetal

Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Informe a las mujeres con capacidad para procrear que comuniquen a su proveedor de atención médica cualquier sospecha o confirmación de embarazo [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2), *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Informe a las mujeres con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 6 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

Informe a los hombres que tengan parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con INQOVI y durante 3 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.3), *Toxicología preclínica* (13.1)].

### Lactancia

Informe a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con INQOVI y durante 2 semanas después de recibir la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

### Administración

Informe a los pacientes que deben tomar INQOVI aproximadamente a la misma hora todos los días con el estómago vacío. Indique a los pacientes que eviten comer durante al menos 2 horas antes y 2 horas después de tomar INQOVI. Informe a los pacientes sobre lo que deben hacer cuando se saltan o vomitan una dosis [consulte *Dosis y administración* (2.2)].

### Fabricado para:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.  
Japón

### Distribuido por:

Taiho Oncology, Inc.  
Princeton, NJ 08540 EE. UU.