

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar INQOVI de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de INQOVI.

Comprimidos de INQOVI® (decitabina y cedazuridina), para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso, LMA (1.2)	5/2026
Dosis y administración (2.2)	5/2026
Advertencias y precauciones, mielosupresión (5.1)	5/2026

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 y sin tratamiento previo, con SMD *de novo* y secundario, con los siguientes subtipos francés-americano-británicos (anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados, anemia refractaria 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. (1.1)
- En combinación con venetoclax para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) de diagnóstico reciente en adultos de 75 años o más, o que presenten comorbilidades que impidan el uso de quimioterapia de inducción intensiva. (1.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de INQOVI es 1 comprimido (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) que se toma por vía oral una vez al día durante 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 puede producir mielosupresión grave, incluidas reacciones adversas mortales y complicaciones infecciosas. Obtenga un hemograma completo

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 reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, 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

En el SMD o la LMMC, las reacciones adversas más frecuentes (con 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 hemoglobina. (6.1)

En la LMA, en combinación con venetoclax, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) son: neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hemorragia, anemia, infección (bacteriana o vírica), diarrea, cansancio, mucositis, estreñimiento, artralgia, disnea, disminución del apetito, edema, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, septicemia, neumonía, erupción cutánea, transaminitis, mialgia, arritmia y dolor abdominal. Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron: disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas y disminución de la 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.

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 LA INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE Y EL ETIQUETADO PARA EL PACIENTE APROBADO POR LA FDA EN LA SECCIÓN 17.

Revisado: 5/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO
1.1	Síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica
1.2	Leucemia mieloide aguda
2	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Información importante de administración
2.2	Dosis recomendada
2.3	Administración
2.4	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
14.1	INQOVI en monoterapia para el SMD y la LMMC
14.2	INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA
15	BIBLIOGRAFÍA
16	PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
17	INFORMACIÓN DE 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

1.1 Síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica
INQOVI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que presentan síndromes mielodisplásicos (SMD), incluidos pacientes con y sin tratamiento previo, con SMD *de novo* y secundario, con los siguientes subtipos francés-americano-británico (anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados, anemia refractaria 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.

1.2 Leucemia mieloide aguda

INQOVI está indicado en combinación con venetoclax para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) de diagnóstico reciente en adultos de 75 años o más, o que presenten comorbilidades que impidan el uso de quimioterapia de inducción intensiva.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante de administración

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

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

Tome INQOVI con el estómago vacío al menos 2 horas antes o 2 horas después de comer.

- Cuando se administra INQOVI en combinación con venetoclax, informe a los pacientes que tomen INQOVI 2 horas antes o 2 horas después de venetoclax. Consulte la información de prescripción de venetoclax para la dosis y administración recomendadas.

2.2 Dosis recomendada

INQOVI en monoterapia para el SMD o la LMMC

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 durante los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días, por un mínimo de 4 ciclos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Conseguir respuesta completa o parcial al tratamiento puede tomar más de 4 ciclos.

INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA

La dosis recomendada de INQOVI en combinación con venetoclax es 1 comprimido (que contiene 35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez al día durante los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Haga coincidir el día 1 de la administración de INQOVI con el día 1 de la administración de venetoclax en cada ciclo de 28 días.

2.3 Administración

Indique a los pacientes lo siguiente:

- Tomar INQOVI aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Tragar los comprimidos enteros. No deben cortar, triturar ni masticar los comprimidos.
- 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 reanude el horario de dosis diario normal. Aumente el período de administración de la dosis por 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 eliminación¹.

2.4 Monitoreo y modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

INQOVI en monoterapia para el SMD o la LMMC

Reacciones adversas hematológicas

Obtenga un hemograma completo 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 1 000/μl y el recuento de plaquetas es inferior a 50 000/μl en ausencia de una enfermedad activa. Monitoree los hemogramas completos hasta que el RAN sea de 1 000/μl o superior y el recuento de plaquetas sea de 50 000/μl o superior [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

- Si se produce una recuperación a nivel hematológico (RAN mínimo de 1 000/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 1 000/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 adicionales Y
 - Reanude con una dosis reducida administrando INQOVI durante 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 (en monoterapia para el SMD o la LMMC)

Disminución de la dosis	Dosis
Primera	1 comprimido por vía oral una vez al día durante los días 1 a 4
Segunda	1 comprimido por vía oral una vez al día durante los días 1 a 3
Tercera	1 comprimido por vía oral una vez al día 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 reanude con la misma dosis o con una dosis reducida tras su resolución:

- Creatinina 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

INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA

Monitoree con frecuencia el hemograma hasta la resolución de las citopenias. La modificación o interrupción de la dosis depende del estado de remisión. En el ciclo 1, se podría realizar la evaluación de la médula ósea tan pronto como el día 22. Ante la ausencia de remisión de la médula ósea (blastos de la médula ósea < 5 %), no demore la administración de INQOVI en combinación con venetoclax.

Reacciones adversas hematológicas

Obtenga un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con INQOVI y antes de cada ciclo. Monitoree el hemograma hasta que se hayan recuperado los recuentos de neutrófilos y plaquetas hasta grado 1 o 2 [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

- Si se produce una recuperación a nivel hematológico (RAN mínimo de 1 000/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 1 000/μl y recuento de plaquetas mínimo de 50 000/μl) en las 2 semanas siguientes a lograr la remisión, retrase la administración de INQOVI otras 2 semanas más y considere disminuir la cantidad de días de administración de INQOVI por ciclo según la tabla 2.

Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de INQOVI en caso de reacciones adversas (en combinación con venetoclax para la LMA)

Disminución de la dosis	Dosis
Primera	1 comprimido por vía oral una vez al día durante los días 1, 2 y 3
Segunda	1 comprimido por vía oral una vez al día durante los días 1, 3 y 5
Tercera	1 comprimido por vía oral una vez al día durante los días 1 y 2

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

Consulte en la información de prescripción de venetoclax las modificaciones de la dosis por reacciones adversas hematológicas asociadas con venetoclax.

Reacciones adversas no hematológicas

En la tabla 2 se proporcionan las reducciones de la dosis de INQOVI por reacciones adversas no hematológicas.

Consulte en la información de prescripción de venetoclax las modificaciones de la dosis por reacciones adversas no hematológicas asociadas con venetoclax.

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

INQOVI en monoterapia para el SMD o la LMMC

En pacientes con SMD o LMMC, INQOVI puede causar mielosupresión grave, incluidas reacciones adversas mortales. Según los valores de laboratorio, en el 82 % de los pacientes se produjo la aparición o el empeoramiento de la trombocitopenia (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 trombocitopenia, neutropenia, anemia y neutropenia febril son las causas más comunes de interrupción o disminución de la dosis de INQOVI, que ocurre 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 un 1 % de los pacientes se produjo neumonía mortal, en otro 1 % se produjo septicemia mortal y en otro 1 % choque séptico mortal [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Obtenga un hemograma completo 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 reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, según lo recomendado [consulte Dosis y administración (2.4)].

INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA

En pacientes con LMA, INQOVI puede causar mielosupresión grave, incluidas reacciones adversas mortales, cuando se administra en combinación con venetoclax. Según los valores analíticos en la fase 2 del estudio ASTX727-07, en el 70 % de los pacientes se produjo la aparición o el empeoramiento de la trombocitopenia (en el 69 % de los casos fue de grado 3 o 4). En el 48 % de los pacientes se produjo neutropenia (en el 48 % de ellos de grado 3 o 4). En el 54 % de los pacientes se produjo anemia (en el 50 % de ellos de grado 3 o 4). En el 52 % de los pacientes se produjo neutropenia febril (en el 52 % de ellos de grado 3 o 4). La trombocitopenia, neutropenia, anemia y la neutropenia febril fueron causas frecuentes de reducciones o interrupciones de la dosis de INQOVI o venetoclax. Las reducciones de la dosis de INQOVI por neutropenia y trombocitopenia se produjeron en el 4 % y 1 % de los pacientes, respectivamente. Las interrupciones de la dosis de INQOVI por neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia y anemia se produjeron en el 40 %, 11 %, 8 % y 2 % de los pacientes, respectivamente.

Se pueden producir complicaciones infecciosas graves y mortales durante el tratamiento con INQOVI y venetoclax. En el 25 % de los pacientes se produjo neumonía (en el 20 % de ellos de grado 3 o 4). En el 28 % de los pacientes se produjo septicemia (en el 18 % de ellos de grado 3 o 4). En el 2 % de los pacientes se produjo neumonía mortal y en el 8 % septicemia mortal [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Obtenga un hemograma completo antes de iniciar INQOVI con venetoclax, 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 reanude con la misma dosis o con una dosis reducida, según lo recomendado [consulte Dosis y administración (2.4)].

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 los pacientes de los posibles riesgos 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.

INQOVI en monoterapia para el SMD o la LMMC

Se evaluó la seguridad de INQOVI en una población agrupada de seguridad que incluyó pacientes inscritos en los estudios ASTX727-01-B y ASTX727-02 [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Se aleatorizaron los pacientes para que recibieran INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez al día durante los días 1 a 5 del primer ciclo y 20 mg/m² de decitabina por vía intravenosa durante 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 al día 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 cerebral 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 hemoglobina.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas en la población agrupada de seguridad.

Tabla 3: 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 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración						
Cansancio ¹	29	2	25	0	55	5
Hemorragia ²	24	2	17	0	43	3
Edema ³	10	0	11	0	30	0.5
Pirexia	7	0	7	0	19	1
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento ⁴	20	0	23	0	44	0
Mucositis ⁵	18	1	24	2	41	4
Náuseas	25	0	16	0	40	0.5
Diarrea ⁶	16	0	11	0	37	1
Aumento en las concentraciones de transaminasas ⁷	12	1	3	0	21	3
Dolor abdominal ⁸	9	0	7	0	19	1
Vómitos	5	0	5	0	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Mialgia ⁹	9	2	16	1	42	3
Artralgia ¹⁰	9	1	13	1	40	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ¹¹	17	3	9	3	38	6
Tos ¹²	7	0	8	0	28	0
Trastornos hematológicos y del sistema linfático						
Neutropenia febril	10	10	13	13	33	32
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea ¹³	12	1	11	1	33	0.5

(continúa)

Tabla 3: 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 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso						
Mareos ¹⁴	16	1	11	0	33	2
Dolor de cabeza ¹⁵	22	0	13	0	30	0
Neuropatía ¹⁶	4	0	8	0	13	0
Trastornos metabólicos y de nutrición						
Disminución del apetito	10	1	6	0	24	2
Infecciones e infestaciones						
Infecciones de las vías respiratorias altas ¹⁷	6	0	3	0	23	1
Neumonía ¹⁸	7	7	7	5	21	15
Septicemia ¹⁹	6	6	2	1	14	11
Celulitis ²⁰	4	1	3	2	12	5
Investigaciones						
Insuficiencia renal ²¹	9	0	8	1	18	0
Disminución del peso corporal	5	0	3	0	10	1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento						
Caidas	4	0	1	0	12	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	6	0	2	0	12	0.5
Trastornos vasculares						
Hipotensión ²²	4	0	6	1	11	2
Trastornos cardíacos						
Arritmia ²³	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.

¹ Incluye cansancio, astenia y letargo

² Incluye contusión, epistaxis, petequias, hematuria, hemorragia conjuntival, hemorragia bucal, púrpura, angina bullosa hemorrágica, sangrado gingival, hematoma, 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

³ 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

⁴ Incluye estreñimiento y heces duras

⁵ Incluye dolor orofaríngeo, estomatitis, úlceras en la boca, proctalga, 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

⁶ Incluye diarrea y heces blandas

⁷ Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento en la prueba de la función hepática y aumento de las transaminasas

⁸ Incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, malestar epigástrico y malestar abdominal

⁹ Incluye mialgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, dolor, dolor musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor costal, rigidez musculoesquelética, distensión muscular y malestar musculoesquelético

¹⁰ 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

¹¹ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia, sibilancias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y taquipnea

¹² Incluye tos y tos productiva

¹³ Incluye erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea, eritema, lesión cutánea, foliulitis, dermatitis, dermatitis acneiforme, eccema, eritema multifórmico, 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

¹⁴ Incluye mareos, vértigo, mareo postural y vértigo posicional

¹⁵ Incluye dolor de cabeza, dolor sinusal y dolor de cabeza sinusal

¹⁶ Incluye hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, trastorno de la marcha, neuropatía sensorial periférica, ataxia, trastorno del equilibrio, plexopatía braquial, síndrome del túnel carpiano y dolor radicular

¹⁷ Incluye infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis e infección vírica de las vías respiratorias altas

¹⁸ Incluye neumonía, neumonitis, neumonía atípica e infección pulmonar

¹⁹ Incluye septicemia, bacteriemia, choque séptico, endocarditis, bacteriemia por pseudomonas y bacteriemia estafilocócica

²⁰ Incluye celulitis, celulitis en el lugar de colocación del catéter y picadura infectada

²¹ Incluye aumento de la creatinina en sangre, lesión renal aguda, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatina en sangre e insuficiencia renal

²² Incluye hipotensión, disminución de la presión arterial y choque cardíaco

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

Anomalía de laboratorio*	Ciclo 1 de INQOVI†		Intravenosa Decitabina Ciclo 1†		INQOVI Todos los ciclos†	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología						
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 hemoglobina	58	41	59	36	71	55
Bioquímica						
Aumento de la glucosa	19	0	11	0	54	7
Disminución de la albúmina	22	1	20	0	45	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	22	1	12	0	42	0.5
Disminución de la glucosa	14	0	17	0	40	1
Aumento de la alanina aminotransferasa	13	1	7	0	37	2
Disminución del sodio	9	2	8	0	30	4
Disminución del calcio	16	0	12	0	30	2
Aumento del aspartato aminotransferasa	6	1	2	0	30	2
Aumento de la 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.

INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA

En el estudio ASTX727-07 (N = 159) se evaluó la seguridad de INQOVI en combinación con venetoclax (INQOVI + VEN) en pacientes adultos de 75 años o más y en aquellos que presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva [consulte Estudios clínicos (14.2)].

Los pacientes que recibieron INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez al día durante los días 1 a 5 del primer ciclo de 28 días en combinación con venetoclax administrado mediante un ajuste gradual de dosis el día 1 (100 mg) y el día 2 (200 mg), seguido de venetoclax 400 mg diarios a partir del día 3.

Entre los pacientes que recibieron INQOVI + VEN, la mediana de la duración de la exposición fue de 5.5 meses (intervalo: 0.2-28 meses): el 47 % de los pacientes estuvo expuesto a INQOVI durante 6 meses o más y el 20 % de los pacientes estuvo expuesto a INQOVI más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 82 % de los pacientes que recibieron INQOVI + VEN. Las reacciones adversas graves que se produjeron en > 5 % de los pacientes incluyeron: neutropenia febril (31 %), septicemia (22 %), neumonía (15 %), infección (bacteriana o vírica) (10 %), hemorragia (9 %) y disnea (6 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron INQOVI + VEN. Estas incluyeron septicemia (5 %), disnea (2 %), infarto de miocardio (1 %), anemia hemolítica (1 %) y síndrome de lisis tumoral (1 %).

En el 9 % de los pacientes que recibieron INQOVI + VEN fue necesario interrumpir de manera permanente INQOVI debido a una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción permanente en más de 1 paciente fue hemorragia (1 %).

En el 55 % de los pacientes que recibieron INQOVI + VEN fue necesario interrumpir la dosis de INQOVI debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes tratados con INQOVI + VEN incluyeron: neutropenia (40 %), neutropenia febril (11 %), infección (bacteriana o vírica) (8 %) y trombocitopenia (8 %).

En el 6 % de los pacientes que recibieron INQOVI + VEN fue necesario reducir la dosis de INQOVI debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron reducciones de la dosis de INQOVI fueron: neutropenia (4 %), trombocitopenia (1 %) e infección (1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hemorragia, anemia, infección (bacteriana o vírica), diarrea, cansancio, mucositis, estreñimiento, artralgia, disnea, disminución del apetito, edema, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, septicemia, neumonía, erupción cutánea, transaminitis, mialgia, arritmia y dolor abdominal. Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 50 %) fueron: disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas y disminución de la hemoglobina.

La tabla 5 resume las reacciones adversas en el estudio ASTX727-07.

Tabla 5: Reacciones adversas (≥ 20 % de todos los grados o ≥ 5 % de grado 3-4) en pacientes con LMA que recibieron INQOVI + VEN en el estudio ASTX727-07

Reacciones adversas	Fase 2 (N = 159)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	38	4
Mucositis ^{*,1}	36	6
Estreñimiento [*]	36	1
Náuseas	31	0
Dolor abdominal [*]	21	3
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Cansancio [*]	36	8
Edema [*]	31	2
Trastornos metabólicos y de alimentación		
Disminución del apetito	31	3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Neutropenia [*]	60	58
Neutropenia febril	52	52
Trombocitopenia [*]	52	50
Anemia	41	36
Disminución del recuento de glóbulos blancos	28	28

(continúa)

Tabla 5: Reacciones adversas (≥ 20 % de todos los grados o ≥ 5 % de grado 3-4) en pacientes con LMA que recibieron INQOVI + VEN en el estudio ASTX727-07

Reacciones adversas	Fase 2 (N = 159)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos hepatobiliares		
Transaminitis [*]	24	4
Infecciones e infestaciones		
Infección (excluidas las infecciones fúngicas) [*]	40	13
Septicemia [*]	28	18
Neumonía [*]	25	20
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia ^{*,2}	35	6
Mialgia ^{*,3}	23	4
Trastornos cardíacos		
Arritmia ^{*,4}	21	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^{*,5}	30	12
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal [*]	18	5
Trastornos vasculares		
Hemorragia [*]	42	9
Hipotensión	19	6
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^{*,6}	25	1

Abreviaturas: N = cantidad total de pacientes; n = cantidad de pacientes; SOC = clase de sistema u órgano.

^{*}Consiste de varios términos relacionados.

- ¹ Incluye gingivitis, úlceras en la boca, estomatitis, dolor orofaríngeo, afta bucal, colitis, enterocolitis, malestar gingival, lesiones gingivales, glosodinia, lesión en los labios, colitis neutropénica, odinofagia, esofagitis, malestar orofaríngeo, inflamación faríngea, proctalgia, proctitis, pulpitis dental, úlceras en la lengua, úlcera, vulvovaginitis, enteritis.
- ² Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, derrame articular, lesión articular, disminución de la amplitud de movimiento, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la mandíbula, dolor pélvico, poliartritis, artrosis de la columna vertebral, dolor en la columna vertebral, periartritis, artrosis.
- ³ Incluye espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico osteomuscular, rigidez óseomuscular, mialgia, dolor torácico no cardíaco, dolor en flanco, dolor osteomuscular.
- ⁴ Incluye arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, extrasístole, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia, arritmia ventricular, taquicardia ventricular.
- ⁵ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia, sibilancias, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria aguda.
- ⁶ Incluye queratosis actínica, eritema en el lugar del catéter, erupción cutánea en el lugar del catéter, dermatitis, dermatitis acneiforme, eccema, eritema, eritema multiforme, pápulas, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea prurítica, queratosis seborreica, trastorno cutáneo, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, irritación cutánea, lesión cutánea, úlcera cutánea y síndrome de Stevens-Johnson.

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

- Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet) (1 %).
- Síndrome de lisis tumoral (2 %).

La tabla 6 resume las anomalías analíticas identificadas en la población de seguridad combinada con LMA.

Tabla 6: Anomalías analíticas seleccionadas (> 40 % de AA de todos los grados) en pacientes que recibieron INQOVI + VEN en el estudio ASTX727-07

Anomalía de laboratorio	Fase 2 (N = 159)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología y coagulación		
Disminución del recuento de linfocitos (10 ⁹ /l)	97	81
Disminución del recuento de leucocitos (10 ⁹ /l)	91	91
Disminución del recuento de plaquetas (10 ⁹ /l)	70	69
Disminución de la hemoglobina (g/l)	54	50
Disminución del recuento de neutrófilos (10 ⁹ /l)	48	48
Bioquímica		
Disminución de la albúmina (g/l)	60	7
Aumento de la bilirrubina (umol/l)	54	7
Aumento de la fosfatasa alcalina (u/l)	43	1
Aumento de la creatinina (umol/l)	41	4
Aumento del aspartato aminotransferasa (u/l)	41	3

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
Trastornos cardíacos: miocardiopatía

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 (mg/m²) 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 dispone 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 momento de exposición 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 mg/m², 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 mg/m², así como una disminución del peso fetal con ambos niveles de dosis. La dosis de 3 mg/m² 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 mg/m² de decitabina (aproximadamente 5, 8 o 13 % de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante 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 mg/m² 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 mg/m². Se observó una mayor incidencia de defectos dactilares en las extremidades anteriores en fetos a dosis superiores a 3.6 mg/m². Se observó una disminución del tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con la dosis de 6 mg/m².

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 mg/m² (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 expuestos 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 esperma 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 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

Síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica

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 o más, los de 75 años o más y los pacientes más jóvenes.

Leucemia mieloide aguda

De los 159 pacientes de estudios clínicos que recibieron INQOVI en combinación con venetoclax, el 30 % tenía menos de 75 años de edad mientras que el 70 % de los pacientes tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia en pacientes menores de 75 años comparado con los que tenían 75 años o más.

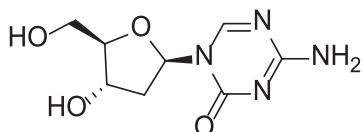
8.6 Insuficiencia renal

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/min, 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

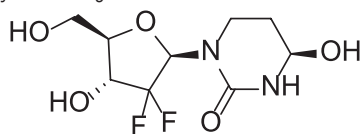
Decitabina

La decitabina es un inhibidor metabólico nucleosídico. La decitabina es un sólido de color blanco a blanco roto con la fórmula molecular de $C_8H_{12}N_4O_4$ y un peso molecular de 228.21 daltones. Su nombre químico según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es 4-amino-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,3,5-triazin-2(1*H*)-ona y tiene 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 daltones. 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.

Relaciones entre exposición y respuesta

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.

Electrofisiología cardíaca

A exposiciones equivalentes al doble de la exposición de la dosis máxima recomendada, la cedazuridina no prolonga el intervalo QTc en una medida clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Se caracterizó la farmacocinética de la decitabina y cedazuridina después de la administración de INQOVI en pacientes con SML/LMMC y LMA y se presenta en la tabla 7.

Se observaron aumentos proporcionales a la dosis en las concentraciones máximas ($C_{máx}$) y el 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.

Después de la administración de la dosis recomendada, 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) [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).

Tabla 7: Farmacocinética de los componentes de INQOVI en la dosis recomendada*

Parámetro	Decitabina	Cedazuridina
Información general		
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 %)
$C_{máx}$, ng/ml	145 (55 %)	371 (52 %)
Absorción		
Biodisponibilidad	La cedazuridina aumenta la exposición oral a la decitabina	20 % (23 %)
$T_{máx}$, horas†	1 (de 0.3 a 3.0)	3 (de 1.5 a 6.1)
Efecto de los alimentos		
Comida con alto contenido en grasa*	El ABC_{0-inf} disminuyó hasta el 50 % y la $C_{máx}$ disminuyó hasta el 25 %	El ABC_{0-inf} disminuyó hasta el 92 % y la $C_{máx}$ disminuyó hasta el 99 %
Distribución		
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 1 000 ng/ml a 50 000 ng/ml
Eliminación		
Semivida en estado estacionario, horas	1.5 (27 %)	6.7 (19 %)
CL/F en estado estacionario, l/hora	197 (53 %)	30.3 (46 %)

(continúa)

Tabla 7: Farmacocinética de los componentes de INQOVI en la dosis recomendada*

Parámetro	Decitabina	Cedazuridina
<i>Metabolismo</i>		
Vías principales	Principalmente por la citidina desaminasa (CDA) y por la degradación psicoquímica	Conversión a epímero mediante degradación psicoquímica
<i>Excreción</i> §		
Total (% sin cambios)	--	46 % (21 %) en orina y 51 % (27 %) en heces
Abreviaturas: C _{max} = 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 _{max} = período de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; V/F = volumen de distribución aparente; CL/F = depuración aparente * Media (% CV), salvo que se especifique lo contrario ‡ Mediana (intervalo) *Aproximadamente 800-1 000 calorías; el 50 % de las calorías procede de la grasa. § Sujetos sanos		

Poblaciones específicas

La edad (de 32 a 92 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 m²), el peso corporal (de 41 a 158 kg) y la insuficiencia renal leve o moderada (CLcr de 30 a 89 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.

No se observaron interacciones farmacológicas entre INQOVI y venetoclax en el estudio clínico ASTX727-07.

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/m² 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 ≥ 0.3 mg/m². En hembras apareadas con machos que recibieron ≥ 0.3 mg/m² 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 ≥ 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 1 000 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 1 000 mg/kg, así como una histología anormal de los testículos y epidídimo, menor cantidad de espermatozoides e histología ovárica anormal. La dosis de 1 000 mg/kg/día 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

14.1 INQOVI en monoterapia para el SMD o la LMMC

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/m² 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 durante 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 durante 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 IPPS. Doce (15 %) de los 80 pacientes recibieron un trasplante de células madre después del tratamiento con INQOVI.

En la Tabla 8 se presentan las características demográficas y basales de la enfermedad.

Tabla 8: Características demográficas e iniciales para el estudio ASTX727-01-B

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

* Un ciclo solamente, según los criterios de exclusión
† Definida como documentación de ≥ 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 9 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 9: Resultados de eficacia en pacientes con SMD o LMMC del estudio ASTX727-01-B

Criterio 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 de la duración 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/m² 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 durante 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 durante 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 10 se presentan las características demográficas y patológicas iniciales.

Tabla 10: Características demográficas y patológicas iniciales para el estudio ASTX727-02

Característica	N = 133
Edad (años)	
Mediana (mín, máx)	71 (44, 88)
Sexo (%)	
Varón	65
Mujer	35
Raza (%)	
Caucásica	91
De raza negra o afroamericano	3
Asiática	2
Otra o no respondió	4
Estado funcional según ECOG (%)	
0	41
1	59
Categoría de la enfermedad/IPSS (%)	
SMD INT-1	44
SMD INT-2	20
SMD de alto riesgo	16
SMD de bajo riesgo	8
LMMC	12
Tratamiento previo con HMA* (%)	
Tratamiento previo con azacitidina	5
Tratamiento previo con decitabina	3
Dependencia transfusional† (%)	
Dependencia de transfusión de eritrocitos	39
Dependencia de transfusión de plaquetas	8
* Un ciclo solamente, según los criterios de exclusión	
† Definida como documentación de ≥ 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 11 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 11: 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 hasta 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.

14.2 INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA

Estudio ASTX727-07

Se evaluó INQOVI en combinación con venetoclax en el estudio ASTX727-07, un estudio intervencionista, abierto y de un solo grupo (NCT04657081) que incluyó a 101 pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que tenían 75 años o más, o que presentaban comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva según al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional ECOG basal de 2-3, trastorno cardíaco grave o comorbilidad pulmonar, insuficiencia hepática moderada, aclaramiento de creatinina (CLcr) ≥ 30 ml/min a < 45 ml/min, u otra comorbilidad.

Los pacientes recibieron INQOVI (35 mg de decitabina y 100 mg de cedazuridina) por vía oral una vez al día durante los días 1 a 5 de cada ciclo y venetoclax una vez al día como se indica a continuación: 100 mg el día 1 del ciclo 1, 200 mg el día 2 del ciclo 1, 400 mg durante los días 3 a 28 del ciclo 1, y 400 mg durante los días 1 a 28 de los ciclos ≥ 2, en cada ciclo de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o aparición de una toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones de la médula ósea se realizaron, salvo mínimas excepciones, en un período de 7 días previo al día 1 de un ciclo de tratamiento, incluido este, para determinar la respuesta al tratamiento y orientar las decisiones sobre la dosis del tratamiento del estudio.

En la tabla 12 se presentan las características demográficas y patológicas iniciales.

Tabla 12: Características demográficas e iniciales para el estudio ASTX727-07

Característica	INQOVI + VEN N = 101
Edad (años)	
Mediana (mín, máx)	78 (63, 88)
Sexo %	
Varón	61
Mujer	40
Raza %	
Caucásica	81
De raza negra o afroamericano	3
Asiática	7
Otra, no informada o desconocida	10
Estado funcional según ECOG %	
0-1	79
2	18
3	3
Antecedentes de LMA %	
LMA de novo	37
LMA secundaria	63
Análisis de mutaciones positivo %	
TP53	17
IDH1 o IDH2	18
FLT-3	12
NPM1	13

(continúa)

Tabla 12: Características demográficas e iniciales para el estudio ASTX727-07

Característica	INQOVI + VEN N = 101
Comorbilidades iniciales %	
Cardiopatía grave	17
Insuficiencia hepática moderada	5
Depuración de creatinina ≥ 30 y < 45 ml/min	18
Clasificación de riesgo^a, n (%)	
Favorable	32 (32)
Intermedio	34 (34)
Adverso	30 (30)
Desconocido	5 (5)

^a Se ha definido utilizando la clasificación de riesgos genéticos de ELN 2017.

Se estableció la eficacia según remisión completa (RC) y la duración de la RC (DdRC). También se evaluó la RC + RCh (remisión completa con recuperación hematológica parcial), DdRC + RCh y la tasa de conversión de dependencia transfusional a independencia transfusional. La duración de la remisión (RC o RC + RCh) se definió como el tiempo desde la primera RC (o RMh) hasta la recidiva de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.

Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 13. La mediana del período de seguimiento fue de 11.2 meses (intervalo: de 0.3 a 17.5 meses).

Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes con LMA de la parte B del estudio ASTX727-07

Criterios de valoración de la eficacia	INQOVI + VEN (N = 101)
Tasa de remisión	
RC, n (%)	42 (41.6)
(IC del 95 %)*	(31.9, 51.8)
RC + RCh, n (%)	53 (52.5)
(IC del 95 %)*	(42.3, 62.5)
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCh = remisión completa con recuperación hematológica parcial. * Calculado utilizando el método de Clopper-Pearson.	

De los 42 pacientes que lograron una RC, la mediana del período de tiempo hasta la RC fue de 2.0 meses (intervalo: de 0.4 a 15.3 meses) con INQOVI en combinación con venetoclax. De los 53 pacientes que lograron una RC o RCh, la mediana del período de tiempo hasta la RC o RCh fue de 1.9 meses (intervalo: de 0.4 a 10.7 meses). Con una mediana de seguimiento de 9.0 meses entre los pacientes que logran la RC, la mediana de la duración de la RC no se alcanzó (intervalo: de 0.5 a 16.3 meses). Con una mediana de seguimiento de 8.9 meses entre los pacientes que logran la RC o RCh, la mediana de la duración de la RC o RCh no se alcanzó (intervalo: de 0.6 a 16.3 meses).

La independencia transfusional se definió como ninguna transfusión de eritrocitos o plaquetas durante ≥ 56 días consecutivos durante el tratamiento activo con INQOVI en combinación con venetoclax. Entre los 44 pacientes que dependían de transfusiones al inicio, el 36.4 % (16 de 44) se volvió independiente de transfusiones y el 63.6 % (28 de 48) continuó dependiendo de transfusiones. De los 57 pacientes que no dependían de transfusiones al inicio, el 43.9 % (25 de 57) se mantuvo independiente de transfusiones y el 56.1 % (32 de 57) se volvió dependiente de transfusiones.

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 eliminación¹.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

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

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 los pacientes de los posibles riesgos 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)].

Infertilidad

Informe a los pacientes varones con capacidad para procrear que INQOVI puede alterar la fertilidad [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Administración

Informe a los pacientes que deben tomar INQOVI aproximadamente a la misma hora todos los días con el estómago vacío, al menos 2 horas antes o 2 horas después de comer. Informe a los pacientes sobre lo que deben hacer cuando se saltan o vomitan una dosis [consulte Dosis y administración (2.1 y 2.3)]. En los pacientes con LMA que toman INQOVI en combinación con venetoclax, indique a los pacientes que eviten tomar INQOVI con alimentos y que no tomen INQOVI al mismo tiempo que venetoclax. Separe las dosis de INQOVI y venetoclax al menos 2 horas [consulte Dosis y administración (2.1)].

Fabricado para:

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
Japón

Distribuido por:

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

N.º de patente en EE. UU. 8,268,800, 8,618,075, 9,567,363, 11,963,971, 12,195,496 y 12,239,65.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
INQOVI® (IN KOU VI)
(decitabina y cedazuridina)
comprimidos

¿Qué es INQOVI?

INQOVI es un medicamento de venta con receta médica que se utiliza:

- Para tratar adultos que tienen síndromes mielodisplásicos (SMD), incluida la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Su proveedor de atención médica determinará si INQOVI puede tratar su tipo de SMD.
- En combinación con venetoclax para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de reciente diagnóstico que:
 - Tengan 75 años de edad o más, o
 - Tengan otras afecciones médicas que impidan el uso de quimioterapia estándar.

Se desconoce si INQOVI es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar INQOVI, informe a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones médicas que tenga, incluido si:

- tiene problemas renales
- está embarazada o planea quedar embarazada. INQOVI puede dañar el feto.

Mujeres que puedan quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica comprobará si está embarazada antes de que inicie el tratamiento con INQOVI.
- Use un método anticonceptivo (anticoncepción) durante el tratamiento con INQOVI y durante 6 meses después de la última dosis de INQOVI. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre las opciones anticonceptivas.
- Si durante el tratamiento con INQOVI queda embarazada o piensa que podría estar embarazada, informe de inmediato a su proveedor de atención médica.

Los hombres con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas:

- Use un método anticonceptivo durante el tratamiento con INQOVI y durante 3 meses después de la última dosis de INQOVI. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre las opciones anticonceptivas.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si INQOVI pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con INQOVI ni durante 2 semanas después de recibir la última dosis de INQOVI.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta médica y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. INQOVI puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos y causar efectos secundarios.

Debe conocer todos los medicamentos que usa. Mantenga una lista de los medicamentos que toma para enseñársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar INQOVI?

- Tome INQOVI exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- No cambie la dosis ni deje de tomar INQOVI, excepto si su proveedor de atención médica se lo indica.
- Su proveedor de atención médica puede pedirle que disminuya la dosis, que la suspenda temporalmente o que interrumpa permanentemente INQOVI si presenta determinados efectos secundarios.
- Tome INQOVI una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días.

- Tome INQOVI con el estómago vacío al menos 2 horas antes o 2 horas después de comer.
- Trague los comprimidos de INQOVI enteros. **No** los corte, triture ni mastique.
- **Si toma INQOVI en combinación con venetoclax para la LMA:**
 - Tome INQOVI al menos 2 horas antes o 2 horas después de tomar venetoclax. **No** tome INQOVI y venetoclax al mismo tiempo.
 - Lea la Guía del medicamento de venetoclax para obtener información adicional.
- Si se salta una dosis de INQOVI, tome la dosis lo antes posible si no han pasado más de 12 horas. Luego, siga tomando INQOVI según el horario programado. Si se salta una dosis y han pasado más de 12 horas, no tome dosis adicionales para compensar la dosis omitida. Tome la siguiente dosis programada al día siguiente a la hora habitual.
- Si vomita después de tomar una dosis de INQOVI, no tome otra dosis. Tome la siguiente dosis programada a la hora habitual.
- Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos para disminuir las náuseas y los vómitos antes de cada dosis de INQOVI.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INQOVI?

INQOVI puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Recuentos bajos de células sanguíneas.** Estos recuentos bajos de células sanguíneas (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) son comunes con INQOVI, pero también pueden ser graves y provocar infecciones que podrían ser potencialmente mortales. Si su recuento de células sanguíneas es demasiado bajo, es posible que su proveedor de atención médica tenga que retrasar el tratamiento con INQOVI, reducir la dosis de INQOVI, o en algunos casos, administrarle un medicamento para tratar dichos recuentos bajos de células sanguíneas. Es posible que su proveedor de atención médica tenga que administrarle antibióticos para prevenir o tratar infecciones o la fiebre mientras sus hemogramas completos sean bajos. Su proveedor de atención médica le revisará sus hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento y periódicamente, durante el tratamiento con INQOVI.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si desarrolla cualquiera de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con INQOVI:

- fiebre
- escalofríos
- dolores corporales
- cansancio
- formación de moretones con mayor facilidad que la habitual

Los efectos secundarios más frecuentes de INQOVI en adultos que tienen SMD o LMMC incluyen:

- recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre (leucopenia, neutropenia)
- recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia)
- cansancio
- estreñimiento
- sangrado
- dolor muscular
- dolor o úlceras en la boca o la garganta
- dolor articular
- náuseas
- falta de aire
- diarrea
- erupción cutánea
- mareo
- fiebre con recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- hinchazón de brazos o piernas
- dolor de cabeza
- tos
- disminución del apetito
- infección de las vías respiratorias altas
- neumonía
- cambios en las pruebas de la función hepática

Los efectos secundarios más frecuentes de INQOVI en combinación con venetoclax en adultos que tienen LMA incluyen:

- recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre (leucopenia, linfocitopenia, neutropenia)
- recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- fiebre con recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- sangrado
- recuento bajo de glóbulos rojos en la sangre (anemia)
- infección
- diarrea
- cansancio
- dolor o úlceras en la boca o la garganta
- estreñimiento
- dolor articular
- disminución del apetito
- hinchazón de brazos o piernas
- náuseas
- falta de aire
- septicemia
- neumonía
- erupción cutánea
- cambios en las pruebas de la función hepática
- dolor muscular
- ritmo cardíaco anómalo
- dolor en la zona del estómago (abdomen)
- mareos o sensación de mareo
- disminución de la función renal

INQOVI puede afectar a la fertilidad masculina, lo que podría afectar a la capacidad de tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si esto le causa preocupación.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INQOVI. Llame a su médico para consultar los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar INQOVI?

- Conserve INQOVI a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- INQOVI se presenta en una tira blíster dentro de una caja a prueba de niños.
- No conserve INQOVI fuera de blísteres originales.
- Hable con su proveedor de atención médica acerca de cómo desechar (eliminar) INQOVI de forma segura.

Conserve INQOVI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de INQOVI

A veces se recetan medicamentos para otros fines que los que se indican en el folleto de Información para el paciente. No use INQOVI para una afección médica para la que no se haya recetado. No entregue INQOVI a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted. Esto podría perjudicarles. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre INQOVI escrita para profesionales médicos.

¿Cuáles son los componentes de INQOVI?

Componentes activos: decitabina y cedazuridina

Componentes inactivos: monohidrato de lactosa, hipromelosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El material del revestimiento pelicular contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

Fabricado para: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Japón

Distribuido por: Taiho Oncology, Inc., Princeton, NJ 08540 EE. UU.

INQOVI es una marca comercial registrada de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Para obtener más información visite www.INQOVI.com o llame al 1-888-878-2446.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) de EE. UU. ha aprobado esta información para el paciente.

Revisado: 5/2026