

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrINQOVI®**

décitabine et cédazuridine en comprimés  
35 mg de décitabine / 100 mg de cédazuridine

Antinéoplasique  
analogue de pyrimidine / inhibiteur de la cytidine désaminase

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.  
Tokyo, 101-8535 Japon

Date d'autorisation initiale :  
7 juillet 2020

Importé et distribué par :  
Taiho Pharma Canada Inc.  
2010 Winston Park Dr., bureau 503  
Oakville (Ontario) L6H 5R7

Date de révision :  
21 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation :

INQOVI est une marque déposée d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire	02/2022
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes .....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
7.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13

8.2	Effets indésirables observés lors des essais cliniques .....	14
8.3	Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques .....	17
8.4	Anomalies des résultats de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	17
8.5	Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation.....	18
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	18
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES .....</b>	<b>25</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>26</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
14.1	Essais cliniques selon les indications .....	27
	Patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD).....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>33</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

INQOVI® (décitabine et cédazuridine) est indiqué pour :

- Le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de novo et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System).

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Le SMD est rare chez l'enfant. Inqovi n'est pas indiqué chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité d'Inqovi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Sur les 208 patients traités par Inqovi, 75 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 36 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence quant à l'efficacité et à l'innocuité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans et plus et des sujets plus jeunes.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'Inqovi est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicamenteux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section 6 intitulée [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Inqovi doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'emploi d'agents antinéoplasiques.

- Neutropénie et thrombocytopénie (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système hématologique](#)).
- Possibilité de nuire au fœtus (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [Femmes enceintes](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Inqovi doit être prescrit sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

#### Renseignements importants sur l'administration

- NE PAS substituer Inqovi par un produit intraveineux à base de décitabine au cours d'un cycle.
- Envisager une prémédication contenant un traitement antiémétique standard avant chaque dose pour minimiser les nausées et les vomissements (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Il convient d'effectuer des hémogrammes 1 à 4 jours avant l'instauration du traitement par Inqovi, avant chaque cycle subséquent et comme cliniquement indiqué pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité.
- Il convient d'effectuer des épreuves biochimiques hépatiques et la mesure du taux de créatinine sérique avant la mise en route du traitement et de les répéter si des effets toxiques sur le foie ou les reins sont soupçonnés.
- En présence d'effets indésirables de nature hématologique ou non hématologique, reporter le traitement à la discrétion du médecin traitant. Modifier la posologie en présence de toxicités hématologiques et non hématologiques. Ces ajustements ne peuvent avoir lieu qu'après le cycle 2 (voir la section 4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Il faut éviter de prendre des agents qui augmentent le pH gastrique dans les quatre heures de l'administration d'Inqovi (voir la section 9, [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Posologie recommandée

La posologie recommandée d'Inqovi est de 1 comprimé contenant (35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine) administré par voie orale, une fois par jour, les jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à ce que la maladie évolue ou que la toxicité devienne inacceptable. L'obtention d'une réponse complète ou partielle peut prendre plus de quatre cycles. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie évolue ou que la toxicité devienne inacceptable. Répéter le cycle tous les 28 jours. Ne pas modifier la dose recommandée pour les deux premiers cycles. En cas de toxicité hématologique et non hématologique, reporter l'administration ou réduire la dose par cycle.

## Ajustement posologique

### Effets indésirables hématologiques

Se reporter au [tableau 1](#) pour les critères de report et de reprise du traitement en présence d'effets hématotoxiques (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 1 : Critères de report et de reprise du traitement en présence d'effets hématotoxiques en l'absence d'une maladie évolutive**

Paramètre	Critères de report	Critères de reprise
NAN	$< 1,0 \times 10^9/L$	$\geq 1,0 \times 10^9/L$
Plaquettes	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$

En l'absence de maladie évolutive

- Si une récupération hématologique se produit (NAN d'au moins  $1,0 \times 10^9/L$  et plaquettes d'au moins  $50 \times 10^9/L$ ) dans les deux semaines du dernier cycle de traitement par Inqovi, poursuivre le traitement par Inqovi à la même dose.
- Si aucune récupération hématologique ne se produit (NAN d'au moins  $1,0 \times 10^9/L$  et plaquettes d'au moins  $50 \times 10^9/L$ ) dans les deux semaines du dernier cycle de traitement par Inqovi
  - Reporter le traitement par Inqovi jusqu'à deux semaines supplémentaires ET
  - Reprendre à une dose réduite en administrant Inqovi les jours 1 à 4 seulement. Envisager d'autres réductions de dose dans l'ordre indiqué dans le [tableau 2](#) si la myélosuppression persiste après une réduction de la dose.
  - Maintenir ou augmenter la dose au cours des cycles subséquents selon les indications cliniques.

**Tableau 2: Réductions recommandées de la dose d'Inqovi pour la myélosuppression**

Réduction de la dose	Posologie
Première	1 comprimé par voie orale une fois par jour pour les jours 1 à 4
Deuxième	1 comprimé par voie orale une fois par jour pour les jours 1 à 3
Troisième	1 comprimé par voie orale une fois par jour lors des jours 1, 3 et 5

Prendre en charge tout cas de neutropénie grave persistante et de neutropénie fébrile par un traitement de soutien (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système hématologique](#), et la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Effets indésirables non hématologiques

Reporter le cycle suivant d'Inqovi pour les effets indésirables non hématologiques ci-dessous et reprendre à la même dose ou à une dose réduite après résolution :

- Créatinine sérique de 2 mg/dL ou plus
- Bilirubine sérique de deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus
- Alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST) de deux fois la LSN ou plus
- Infection active ou non maîtrisée

**Insuffisance rénale :** Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée lors de l'administration d'Inqovi chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLcr]  $\geq$  à 30 mL/min). Il est recommandé d'effectuer une surveillance fréquente des effets indésirables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (CLcr : 30 à 59 mL/min) en raison des risques accrus de certains effets indésirables.

Aucune posologie recommandée n'a été établie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CLcr : 15 à 29 mL/min) ou d'une maladie rénale au stade terminal (CLcr < 15 mL/min) (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, [Populations particulières et états pathologiques](#)).

**Insuffisance hépatique :** Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée lors de l'administration d'Inqovi chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN). La dose recommandée d'Inqovi n'a pas été établie chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 x LSN) ou grave (bilirubine totale > 3 x LSN) (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, [Populations particulières et états pathologiques](#)).

#### 4.4 Administration

Informez les patients de ce qui suit :

- Prendre un comprimé Inqovi avec de l'eau et à jeun, à environ la même heure chaque jour.
- Avaler le comprimé Inqovi entier et ne pas le mâcher, l'écraser ou le couper avant de l'avaler.
- Éviter de manger deux heures avant et deux heures après avoir pris Inqovi (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacocinétique](#)).
- Prendre un comprimé par jour pendant 5 jours lors de chaque cycle.

Inqovi est un médicament cytotoxique. Il importe de suivre les procédures de manipulation et d'élimination particulières qui s'appliquent (voir la section 11, [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

## 4.5 Dose oubliée

### Dose omise

- Si le patient omet une dose d'Inqovi dans les douze heures suivant le moment habituel où il la prend, l'informer de prendre la dose omise dès qu'il s'en aperçoit et de continuer avec la prochaine dose prévue à l'heure habituelle.
- Si le patient omet une dose d'Inqovi pendant plus de douze heures, le patient doit attendre et prendre la dose omise le jour suivant à l'heure habituelle et prolonger la période du traitement d'une journée pour chaque dose omise pour terminer les cinq journées de traitement pour chaque cycle.

### Dose vomie

Si le patient vomit suivant l'administration d'Inqovi, lui conseiller de ne pas prendre une autre dose, mais de poursuivre avec la dose suivante prévue. Envisager une prémédication contenant un traitement antiémétique standard.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage par Inqovi. Le surdosage peut causer une myélosuppression accrue et des infections liées à la neutropénie comme la pneumonie et la septicémie. Chez les patients victimes d'un surdosage, surveiller étroitement et administrer les soins de soutien habituels qui s'imposent.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 35 mg de décitabine et 100 mg de céfazuridine.	Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium. Les ingrédients de l'enrobage sont les suivants : oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Inqovi est un comprimé rouge pelliculé, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription « H35 » d'un côté, et rien de l'autre.



Inqovi est présenté dans une plaquette alvéolée de cinq comprimés, chaque boîte contenant une plaquette.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3, [ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

### Généralités

Inqovi ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans la chimiothérapie anticancéreuse.

Inqovi est un médicament cytotoxique. Les procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments antinéoplasiques doivent être appliquées (voir la section 11, [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

### Carcinogenèse et mutagenèse

La décitabine et la cédazuridine sont des substances mutagènes. Le pouvoir mutagène de la décitabine a été observé dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo*. La cédazuridine a été mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et a été génotoxique dans une épreuve d'anomalie chromosomique réalisée dans des lymphocytes humains (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec la décitabine et la cédazuridine.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être informés qu'ils pourraient avoir des effets indésirables causés par l'anémie, comme la fatigue et des étourdissements. La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

### Système hématologique

#### Hémorragie

Des effets indésirables graves apparus en cours de traitement (EICT) et liés à des hémorragies ont été signalés lors de traitements par Inqovi à la suite d'une thrombocytopénie grave. Une hémorragie gastro-intestinale a été signalée chez 6,7 % des patients, un grade  $\geq 3$  survenant chez 2,4 %. Une hémorragie intracrânienne a été signalée chez 1,9 % des patients, un grade  $\geq 3$  survenant chez 1,4 %. Il convient de surveiller étroitement les patients recevant un traitement par Inqovi pour des signes et symptômes d'effets indésirables graves liés à des hémorragies.

#### Myélosuppression

Un traitement par Inqovi peut provoquer une myélosuppression grave et mortelle.

Selon les valeurs obtenues en laboratoire, une thrombocytopénie nouvelle ou s'aggravant est survenue chez 82 % des patients, des grades de 3 ou 4 survenant chez 76 %. Une neutropénie est survenue chez 73 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 71 %. Une

anémie est survenue chez 71 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 55 % (voir la section 8, EFFETS INDÉSIRABLES, [Anomalies des résultats de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

La myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie, anémie et neutropénie fébrile) est la cause la plus courante de réduction de la dose ou du report de l'administration. La réduction de la dose et le report de l'administration en raison de la myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie, anémie et neutropénie fébrile) sont survenus chez 36 % des patients. Une neutropénie fébrile est survenue chez 33 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 32 %. Un arrêt permanent en raison de la myélosuppression (neutropénie fébrile) s'est produit chez 1 % des patients (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des complications infectieuses mortelles ou graves peuvent se produire à la suite d'un traitement par Inqovi. Une pneumonie mortelle s'est produite chez 1 % des patients. Une pneumonie est survenue chez 21 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 15 %. Une septicémie est survenue chez 14 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 11 %. Une septicémie mortelle est survenue chez 1 % des patients et un choc septique mortel chez 1 % (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il convient d'effectuer des hémogrammes 1 à 4 jours avant l'instauration du traitement par Inqovi, avant chaque cycle subséquent et comme cliniquement indiqué pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité. Gérer la toxicité en utilisant un report de l'administration et une réduction de la dose. Administrer des facteurs de croissance et des traitements anti-infectieux pour le traitement ou la prophylaxie, selon le cas (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Système immunitaire**

### Hypersensibilité

De graves réactions anaphylactiques ont été signalées avec la décitabine. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec la décitabine par voie intraveineuse et Inqovi. Des éruptions cutanées ont été signalées dans les premiers cycles du traitement par Inqovi et elles ont diminué avec les cycles subséquents. En cas de graves effets indésirables d'hypersensibilité à Inqovi, il faut arrêter le traitement. Instaurer sans tarder un traitement de soutien.

### **Infections et infestations**

Des effets indésirables graves liés à une infection, comme une cellulite, une septicémie et une pneumonie, ont été rapportés chez des patients pendant l'emploi d'Inqovi. Des cas d'infections fongiques et de bactériémie sont survenus peu de temps après le début du traitement, tout comme la neutropénie fébrile. Il convient de surveiller les signes et symptômes d'une infection, et d'administrer un traitement anti-infectieux selon le cas (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Système hématologique](#), et la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Surveillance et examens de laboratoire

- Il convient d'effectuer des hémogrammes 1 à 4 jours avant l'instauration du traitement par Inqovi, avant chaque cycle subséquent et comme cliniquement indiqué pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité.
- Il convient d'effectuer des épreuves biochimiques hépatiques et la mesure du taux de créatinine sérique avant la mise en route du traitement et de les répéter si des effets toxiques sur le foie ou les reins sont soupçonnés.
- Vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes avant d'instaurer un traitement par Inqovi.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

### • Fertilité

La décitabine a réduit le nombre de spermatozoïdes chez les souris qui avaient reçu la moitié de la dose de décitabine recommandée chez l'humain. Compte tenu du risque d'infertilité lié à la décitabine contenue dans Inqovi, aviser les hommes de se renseigner sur la conservation de leur sperme et aux femmes en âge de procréer de se renseigner sur la cryoconservation de leurs ovocytes avant d'entreprendre le traitement par Inqovi (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### • Risque tératogène

Vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes avant d'instaurer un traitement par Inqovi. Aviser les femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes et leur conseiller d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Inqovi et durant les six mois suivant l'administration de la dernière dose. En raison de son mécanisme d'action et selon les résultats obtenus de données sur les humains et les animaux, la décitabine peut être nocive pour le fœtus. (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Mode d'action](#), la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Populations particulières](#), et la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il faut conseiller aux hommes d'éviter de concevoir un enfant pendant le traitement par Inqovi et pendant les trois mois suivant l'administration de la dernière dose.

Il faut conseiller aux hommes dont la partenaire est en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant cette période.

## Appareil respiratoire

Une pneumopathie interstitielle (comprenant des infiltrats pulmonaires, une pneumonie organisée et une fibrose pulmonaire) sans cause infectieuse apparente a été rapportée chez des patients recevant de la décitabine par voie intraveineuse. Évaluer soigneusement les symptômes pulmonaires d'apparition subite ou s'aggravant de manière inexplicquée afin d'écartier une pneumopathie interstitielle. Si la pneumopathie interstitielle est confirmée, instaurer un traitement approprié (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Inqovi n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Inqovi peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Un seul rapport de cas publié d'exposition à la décitabine lors d'une grossesse chez une femme de 39 ans atteinte d'un cancer hématologique a décrit de multiples anomalies structurelles au cours de la 18<sup>e</sup> semaine de gestation après six cycles de traitement. Ces anomalies comprenaient une holoprosencéphalie, une absence d'os nasal, une difformité médio-faciale, une fente labiale et palatine, une polydactylie et des pieds bots en piolet. La grossesse a été interrompue. L'administration par voie intraveineuse de décitabine à des souris et des rates enceintes pendant l'organogenèse à une dose d'environ 7 % de la dose recommandée chez les humains s'est traduite par une mortalité embryofœtale accrue, des modifications de la croissance et des anomalies structurelles (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Inqovi ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Aviser la patiente du risque possible pour le fœtus.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la cédazuridine, la décitabine ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Leurs effets sur l'enfant allaité et la production de lait sont inconnus. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités exposés à Inqovi, il faut conseiller aux femmes d'éviter d'allaiter pendant le traitement par Inqovi et pendant au moins deux semaines après l'administration de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

Inqovi n'est pas indiqué chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité d'Inqovi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence quant à l'efficacité et à l'innocuité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans et plus et des sujets plus jeunes.

### 7.1.5 Patients atteints d'insuffisance rénale

L'emploi d'Inqovi chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été étudié. La décitabine est principalement excrétée dans l'urine sous forme de métabolites inactifs et de produits de dégradation. La cédazuridine est principalement éliminée par voie rénale, avec 81 % des produits liés à la cédazuridine se retrouvant dans l'urine après l'administration d'une dose de cédazuridine par voie i.v. Des EICT de grade 3 et supérieur ont été signalés dans les cas d'insuffisance rénale modérée. Surveiller étroitement les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. L'emploi d'Inqovi chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été étudié (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#), [Populations particulières et états pathologiques](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'Inqovi chez les patients adultes (n = 208) a été évaluée chez une population d'analyse de l'innocuité regroupée qui comprenait des patients atteints du SMD et de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) lors d'une étude de phase III (ASTX727-02, n = 130) et d'une étude de phase II (ASTX727-01-B, n = 78).

Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Inqovi (35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine) par voie orale une fois par jour lors des jours 1 à 5 du cycle 1, et 20 mg/m<sup>2</sup> de décitabine par voie intraveineuse lors des jours 1 à 5 du cycle 2, ou en séquence inverse, et ensuite Inqovi par voie orale lors des jours 1 à 5 de chaque cycle de 28 jours du cycle 3 et des suivants.

Chez les patients qui ont reçu Inqovi, 61 % ont été exposés pendant au moins six mois et 24 % l'ont été pendant plus d'un an.

Les effets indésirables apparus en cours de traitement (EICT) les plus courants (≥ 20 %) ont été la fatigue, la constipation, l'hémorragie, la myalgie, la mucite, l'arthralgie, la nausée, la dyspnée, la diarrhée, les éruptions cutanées, les étourdissements, la neutropénie fébrile, l'œdème, les maux de tête, la toux, la réduction de l'appétit, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonie et l'augmentation des transaminases.

Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 les plus courantes (≥ 50 %) ont été une réduction du nombre de leucocytes, de plaquettes, de neutrophiles et du taux d'hémoglobine.

L'incidence des EI de grade 3 et plus et des EIG était généralement constante d'un cycle à l'autre ou avait tendance à diminuer dans les cycles ultérieurs.

Des EICT graves sont survenus chez 68 % des patients qui ont reçu Inqovi. Des EICT graves se produisant chez plus de 5 % des patients comprennent la neutropénie fébrile (30 %), la pneumonie (14 %) et la septicémie (13 %). Les décès causés par des EICT se sont produits chez 6 % des patients, la plupart du temps à la suite d'une septicémie (1 %), d'un choc septique (1 %), d'une pneumonie (1 %), d'une insuffisance respiratoire (1 %) et un cas chacun d'hémorragie cérébrale et de mort soudaine.

L'arrêt permanent du traitement à la suite d'un EICT est survenu chez 5 % des patients qui ont reçu Inqovi. Les EICT les plus fréquents se traduisant par un arrêt permanent du traitement ont été la neutropénie fébrile (1 %) et la pneumonie (1 %).

Des reports de dose à la suite d'un EICT sont survenus chez 41 % des patients qui ont reçu Inqovi. Les EICT les plus courants qui ont mené à des reports du traitement ont été la neutropénie (18 %), la neutropénie fébrile (8 %), la thrombocytopénie (6 %), l'anémie (5 %) et la leucopénie (5 %). La durée médiane de ces reports de dose a été de 9 jours (intervalle de 1 à 75 jours).

Des réductions de dose à la suite d'un EICT sont survenues chez 19 % des patients qui ont reçu Inqovi. Les EICT nécessitant des réductions de dose se produisant chez plus de 2 % des patients

qui ont reçu Inqovi comprenaient la neutropénie (12 %), l'anémie (3 %) et la thrombocytopenie (3 %). Le nombre médian de cycles avec réduction des doses chez les patients a été de 2 (intervalle de 1 à 10 cycles).

## 8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés pourraient ne pas refléter ceux observés dans la pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et estimer leurs taux en situation réelle.

Le [tableau 4](#) présente les effets indésirables apparus en cours de traitement (tous grades confondus) ou de grades 3 et 4 chez au moins 10 % des patients ayant reçu Inqovi dans la population d'analyse de l'innocuité regroupée.

**Tableau 4. Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés chez au moins 10 % des patients qui ont reçu Inqovi dans la population d'analyse de l'innocuité regroupée**

EICT*	Inqovi Cycle 1 N = 107		Décitabine par voie intraveineuse Cycle 1 N = 106		Inqovi <sup>†</sup> Tous les cycles N = 208	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3- 4 (%)
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>						
Thrombocytopenie	51	42	41	34	62	54
Neutropénie	38	36	37	31	57	54
Anémie <sup>1</sup>	31	25	33	28	48	42
Neutropénie fébrile	10	10	13	13	33	32
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>						
Fatigue <sup>2</sup>	29	2	25	0	55	5
Hémorragie <sup>3</sup>	24	2	17	0	43	3
Œdème <sup>4</sup>	10	0	11	0	30	0,5
Pyrexie	7	0	7	0	19	1
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Constipation <sup>5</sup>	20	0	23	0	44	0
Mucite <sup>6</sup>	18	1	24	2	41	4
Nausées	25	0	16	0	40	0,5
Diarrhée <sup>7</sup>	16	0	11	0	37	1

EICT*	Inqovi Cycle 1 N = 107		Décitabine par voie intraveineuse Cycle 1 N = 106		Inqovi <sup>†</sup> Tous les cycles N = 208	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3- 4 (%)
Hausse des transaminases <sup>8</sup>	12	1	3	0	21	3
Douleur abdominale <sup>9</sup>	9	0	7	0	19	1
Vomissements	5	0	5	0	15	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie <sup>10</sup>	9	2	16	1	42	3
Arthralgie <sup>11</sup>	9	1	13	1	40	3
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Dyspnée <sup>12</sup>	17	3	9	3	38	6
Toux <sup>13</sup>	7	0	8	0	28	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Éruptions cutanées <sup>14</sup>	12	1	11	1	33	0,5
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Étourdissements <sup>15</sup>	16	1	11	0	33	2
Maux de tête <sup>16</sup>	22	0	13	0	30	0
Neuropathie <sup>17</sup>	4	0	8	0	13	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>18</sup>	6	0	3	0	23	1
Pneumonie <sup>19</sup>	7	7	7	5	21	15
Septicémie <sup>20</sup>	6	6	2	1	14	11
Cellulite <sup>21</sup>	4	1	3	2	12	5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit	10	1	6	0	24	2
<b>Examens</b>						
Insuffisance rénale <sup>22</sup>	9	0	8	1	18	0
Perte de poids	5	0	3	0	10	1
<b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>						
Chute	4	0	1	0	12	1
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	6	0	2	0	12	0,5
<b>Troubles vasculaires</b>						

EICT*	Inqovi Cycle 1 N = 107		Décitabine par voie intraveineuse Cycle 1 N = 106		Inqovi <sup>†</sup> Tous les cycles N = 208	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3- 4 (%)
Hypotension <sup>23</sup>	4	0	6	1	11	2
<b>Troubles cardiaques</b>						
Arythmie <sup>24</sup>	3	0	2	0	11	1

<sup>†</sup> Comprend des effets indésirables apparus en cours de traitement qui se produisent pendant tous les cycles, y compris pendant un traitement avec un cycle de décitabine par voie intraveineuse.

\* Selon MedDRA version 22.0

Évalué en utilisant les critères terminologiques courants du National Cancer Institute pour les effets indésirables du NCI (CTCAE v 4.0)

Comprend de multiples termes relatifs aux effets indésirables :

- 1 anémie : comprend anémie et réduction du taux d'hémoglobine
- 2 fatigue : comprend fatigue, asthénie et léthargie
- 3 hémorragie : comprend contusion, épistaxis, pétéchie, hématurie, hémorragie conjonctivale, hémorragie buccale, purpura, angine bulleuse hémorragique, saignement gingival, hématome, hémoptysie, contusion oculaire, diathèse hémorragique, tendance accrue aux ecchymoses, hémorragie vaginale, hématome à la paroi abdominale, poche de sang, contusion osseuse, ecchymose au siège du cathéter, ecchymoses, hémorragie génitale, hématome intra-abdominal, hématome à la muqueuse buccale, hémorragie périorbitale, hémorragie procédurale, hémorragie des alvéoles pulmonaires, hémorragie rétinienne, hémorragie sclérale, purpura thrombocytopénique thrombotique, hémorragie de la langue et hémorragie au site de ponction d'un vaisseau
- 4 œdème : comprend œdème périphérique, enflure périphérique, visage enflé, surcharge liquidienne, œdème localisé, œdème au visage, œdème, œdème oculaire, œdème des paupières, rétention liquidienne, gonflement périorbital, œdème du scrotum et gonflement
- 5 constipation : comprend constipation et fèces dures
- 6 mucite : comprend douleur oropharyngée, stomatite, ulcération buccale, proctalgie, douleur orale, gingivite, trouble buccal, douleur gingivale, colite, glossodynie, gonflement de la bouche, pharyngite, proctite, duodénite, entérite, gêne gingivale, gonflement gingival, trouble labial, ulcération labiale, ulcération des muqueuses, ulcère nasal, gingivite non infectieuse, vésication de la muqueuse buccale, érythème de la muqueuse buccale, érythème pharyngé, ulcération pharyngée, ulcération de la langue et vulvite
- 7 diarrhée : comprend diarrhée et fèces molles
- 8 augmentation des transaminases : comprend augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline sanguine, de la gamma-glutamyltransférase, du test de la fonction hépatique et des transaminases
- 9 douleur abdominale : comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, gêne épigastrique et gêne abdominale
- 10 myalgie : comprend myalgie, douleur aux extrémités, spasmes musculaires, douleur, douleur musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, douleur au flanc, raideur musculosquelettique, claquage musculaire et gêne musculosquelettique
- 11 arthralgie : comprend arthralgie, maux de dos, douleur au cou, raideur des articulations, douleur de la mâchoire, gonflement articulaire, bursite, réduction de l'amplitude des mouvements des articulations et lésions articulaires
- 12 dyspnée : comprend dyspnée, dyspnée d'effort, hypoxie, respiration sifflante, maladie pulmonaire obstructive chronique et tachypnée
- 13 toux : comprend toux et toux grasse
- 14 éruption cutanée : comprend éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée, érythème, lésion cutanée, folliculite, dermatite, dermatite acnéiforme, eczéma, érythème multiforme, éruption érythémateuse, kératose séborrhéique, ulcère cutané, dermatite allergique, dermatite de contact, eczéma nummulaire, érythème génital, éruption papuleuse, rash prurigineux, rash pustuleux, dermatite séborrhéique, exfoliation cutanée, irritation cutanée, dermatite de stase et kératite ulcérate
- 15 étourdissements : comprennent étourdissements, vertige, étourdissements orthostatiques et vertige orthostatique
- 16 maux de tête : comprennent maux de tête, douleur sinusale et sinusite
- 17 neuropathie : comprend hypoesthésie, paresthésie, neuropathie périphérique, troubles de la marche, neuropathie sensorielle périphérique, ataxie, troubles de l'équilibre, plexopathie brachiale, syndrome du tunnel carpien et douleur radulaire
- 18 infections des voies respiratoires supérieures : comprennent infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite et infections virales des voies respiratoires supérieures
- 19 pneumonie : comprend pneumonie, pneumopathie, pneumonie atypique et infection pulmonaire
- 20 septicémie : comprend septicémie, bactériémie, choc septique, endocardite, bactériémie à Pseudomonas et bactériémie staphylococcique
- 21 cellulite : comprend cellulite, cellulite au siège du cathéter et piqûre infectée
- 22 insuffisance rénale : comprend augmentation de la créatinine sanguine, lésion rénale aiguë, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatine et insuffisance rénale



- 23 hypotension : comprend hypotension, baisse de la tension artérielle et choc cardiogénique  
 24 arythmie : comprend tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, bradycardie, tachycardie, flutter auriculaire, bradycardie sinusale et troubles de la conduction

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

**Effets indésirables pertinents sur le plan clinique survenus chez 10 % ou moins des patients qui ont reçu Inqovi :**

*Syndrome de Sweet* : dermatose aiguë fébrile neutrophilique (1 %)

*Syndrome de lyse tumorale* (0,5 %)

### 8.4 Anomalies des résultats de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

**Tableau 5. Anomalies hématologiques sélectionnées (> 20 %) : aggravation par rapport au moment initial chez les patients qui ont reçu Inqovi dans la population d'analyse de l'innocuité regroupée**

Anomalie hématologique	Inqovi Cycle 1		Décitabine par voie intraveineuse Cycle 1		Inqovi Tous les cycles <sup>†</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Hématologie</b>						
Baisse du nombre de leucocytes	79	65	77	59	87	81
Baisse du nombre de plaquettes	79	65	77	67	82	76
Baisse du nombre de neutrophiles	70	65	62	59	73	71
Baisse du taux d'hémoglobine	58	41	59	36	71	55
<b>Chimie</b>						
Hausse du taux de glucose	19	0	11	0	54	7
Baisse du taux d'albumine	22	1	20	0	45	2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	22	1	12	0	42	0,5
Baisse du taux de glucose	14	0	17	0	40	1
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	13	1	7	0	37	2
Baisse du taux de sodium	9	2	8	0	30	4
Baisse du taux de calcium	16	0	12	0	30	2
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	6	1	2	0	30	2

	Inqovi Cycle 1		Décitabine par voie intraveineuse Cycle 1		Inqovi Tous les cycles <sup>†</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Anomalie hématologique</b>						
Hausse du taux de créatinine	7	0	8	0	29	0,5

\* Comprend toute anomalie hématologique qui s'est aggravée d'au moins un grade. Les grades 3-4 comprennent toute anomalie hématologique qui s'est aggravée à un grade 3 ou 4.

<sup>†</sup> Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 103 à 107 pour le cycle 1 d'Inqovi, de 102 à 106 pour le cycle de la décitabine par voie intraveineuse et de 203 à 208 pour tous les cycles d'Inqovi selon le nombre de patients, à l'aide d'une valeur de départ et d'au moins une valeur postérieure au traitement.

## 8.5 Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation de la décitabine administrée par voie intraveineuse. Étant donné que ces effets sont rapportés spontanément par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : syndrome de différenciation

*Troubles cardiaques* : cardiomyopathie

*Affections du système immunitaire* : réaction anaphylactique et entérocolite ayant eu une issue fatale.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : pneumopathie interstitielle (comprenant des infiltrats pulmonaires, une pneumonie organisée et une fibrose pulmonaire)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec la décitabine ou la cédazuridine.

*Médicaments métabolisés par la cytidine désaminase* : la cédazuridine est un inhibiteur de l'enzyme cytidine désaminase (CDA). L'administration concomitante d'Inqovi avec des médicaments métabolisés par la CDA (c.-à-d. cytarabine, gemcitabine, azacytidine, zalcitabine, zidovudine, telbivudine, didanosine, stavudine, lamivudine, abacavir, emtricitabine, apricitabine, ténofovir, adéfovir, idoxuridine, entécavir, trifluridine, vidarabine) peut augmenter l'exposition systémique et accroître la toxicité de ces médicaments. Il faut éviter l'administration concomitante d'Inqovi avec des médicaments métabolisés par la CDA (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

*Enzymes modifiant le pH gastrique* : la cédazuridine est convertie en son épimère avant l'absorption et sa biodisponibilité peut être influencée par le pH gastrique. Selon une analyse de la pharmacocinétique de la population, aucun effet sur la pharmacocinétique de la cédazuridine ou de la décitabine n'a été démontré avec des médicaments modifiant le pH gastrique pourvu qu'ils n'aient pas été administrés dans les quatre heures suivant l'administration d'Inqovi (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

*Enzymes CYP* : la décitabine n'est pas un substrat du cytochrome P450 et n'inhibe pas ou n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 *in vitro*. La cédazuridine n'a pas induit ou inhibé CYP1A, CYP3A, CYP2B6 ou CYP2C9 et n'a pas inhibé les enzymes CYP1A, CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1; par conséquent, Inqovi est peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicament-médicament médiées par le CYP450.

*Systèmes de transporteurs* : la décitabine est un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et la cédazuridine n'est ni un substrat ni un inhibiteur de transporteurs, y compris P-gp, MDR1, BCRP, MATE et OAT; par conséquent, Inqovi ne devrait pas influencer le transport médié par la gp-P des médicaments administrés en concomitance.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Inqovi **ne doit pas** être pris avec des aliments. Selon des données limitées, prendre Inqovi avec un repas peut réduire l'exposition globale à la décitabine (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, [Effet de la prise d'aliments](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La décitabine est un inhibiteur métabolique nucléosidique. Elle exercerait ses effets antinéoplasiques à la suite de sa phosphorylation, de son incorporation directe dans l'ADN et de l'inhibition de l'ADN méthyltransférase, entraînant une hypométhylation de l'ADN et une différenciation cellulaire et/ou une apoptose. La décitabine inhibe la méthylation de l'ADN *in vitro*, à des concentrations qui ne provoquent pas de suppression majeure de la synthèse de l'ADN. L'hypométhylation induite par la décitabine dans les cellules néoplasiques peut rétablir la fonction normale de gènes qui sont essentiels à la régulation de la différenciation et de la prolifération cellulaires. Dans les cellules qui se divisent rapidement, la cytotoxicité de la décitabine peut aussi être attribuée à la formation de liaisons covalentes entre l'ADN méthyltransférase et la décitabine incorporée dans l'ADN. Les cellules non prolifératives sont relativement insensibles à la décitabine.

La cytidine désaminase (CDA) est une enzyme responsable de la dégradation des nucléosides cytidine, y compris de la décitabine qui est un analogue de la cytidine. Des taux élevés de CDA dans le tractus gastro-intestinal et le foie dégradent rapidement ces nucléosides, entraînant une biodisponibilité orale quasiment nulle ou limitée. La cédazuridine inhibe la CDA.

L'administration par voie orale de la cédazuridine avec la décitabine augmente l'exposition systémique à la décitabine par inhibition du métabolisme de premier passage de la décitabine dans l'intestin et le foie par la CDA.

## 10.2 Pharmacodynamie

La décitabine a induit l'hypométhylation tant *in vitro* qu'*in vivo*. La moyenne de la réduction maximale par rapport au départ de la déméthylation des éléments LINE-1 (longues séquences nucléotidiques répétées dispersées) a été observée au jour 8 chez des patients qui ont reçu les cinq doses quotidiennes consécutives recommandées d'Inqovi avec une récupération non complète de la méthylation de LINE-1 à la fin du cycle de traitement, par rapport au départ.

Selon une analyse de l'innocuité à la suite d'une exposition des patients inscrits aux études de phase II, ASTX727-01, et de phase III, ASTX727-02, des augmentations de l'exposition à la décitabine sont associées à des risques accrus de neutropénie et de thrombocytopenie.

### Effets antitumoraux *in vitro*

Dans des conditions *in vitro*, la décitabine s'oppose à la prolifération et agit sur la différenciation d'une gamme de lignées cellulaires leucémiques murines et humaines, les valeurs de la  $CI_{50}$  étant généralement inférieures à 1  $\mu$ M. De même, la décitabine a réduit la prolifération de lignées cellulaires issues de nombreuses tumeurs solides, les valeurs de la  $CI_{50}$  variant entre les échelles nM et  $\mu$ M. Ses effets sur la différenciation s'observaient habituellement à des concentrations sans effet cytotoxique manifeste. De plus, dans des modèles de différenciation de cellules hématopoïétiques normales exposées à la décitabine à des concentrations de 10, de 50 et de 100 nM, la décitabine a réduit la croissance et a déclenché une différenciation caractéristique des cellules hématopoïétiques normales sans être cytotoxique.

### Effets dans des modèles tumoraux *in vivo*

La décitabine a démontré une activité antitumorale proportionnelle à la dose administrée dans plusieurs modèles de leucémie chez la souris ainsi que dans un modèle de leucémie myéloïde chez le rat; son effet sur la survie étant manifeste quand elle est administrée à des doses bien tolérées.

On a observé une interaction synergique entre la décitabine et les inhibiteurs de l'histone désacétylase, une classe d'agents qui s'opposent à la désacétylation des histones et altèrent l'expression des gènes. Toutefois, on a observé des résultats antagonistes ou contradictoires quand la décitabine est administrée avec des médicaments qui bloquent le cycle cellulaire (hydroxyurée) ou qui interfèrent avec les voies de synthèse des nucléosides et la synthèse de l'ADN, comme la cytarabine. Ces dernières interactions illustrent la nécessité pour la

décitabine de s'incorporer dans l'ADN des cellules qui franchissent la phase S du cycle cellulaire.

### Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude n'a expressément été menée pour évaluer l'allongement possible de l'intervalle QT par Inqovi.

### 10.3 Pharmacocinétique

L'administration d'Inqovi, à raison d'une association à dose fixe de 35 mg de décitabine et de 100 mg de cédazuridine en comprimé, a entraîné des expositions cumulatives sur 5 jours selon l'aire sous la courbe (ASC) de la décitabine équivalant à celles obtenues après une perfusion de décitabine à 20 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse. L'ASC<sub>0-24 h</sub> du cycle total de 5 jours de la décitabine a été de 856 ng•h/mL pour Inqovi et de 865 ng•h/mL pour la décitabine administrée par voie intraveineuse. Le rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés de l'ASC<sub>0-24 h</sub> entre Inqovi et la décitabine par voie i.v. a été de 99 % (intervalle de confiance [IC] à 90 % de 93 %; 106 %) (tableau 6).

**Tableau 6: ASC<sub>0-24 h</sub> pour la décitabine totale sur 5 jours - décitabine par voie intraveineuse c. Inqovi**

ASC <sub>0-24</sub> sur 5 jours (ng.h/mL) (N = 123)	Décitabine i.v. Moyenne des MC (n = 123)	Comprimé d'Inqovi Moyenne géométrique des MC (n = 123)	Rapport (%) Méthode géométrique des MC (IC à 90 %)	Variabilité intrasujet (% du CV)
	865	856	99 (93-106)	32

IC = intervalle de confiance; CV = coefficient de variation; MC = moindres carrés

La pharmacocinétique de la décitabine et de la cédazuridine avec Inqovi a été étudiée chez des patients atteints de SMD et de LMMC. À la suite de l'administration d'Inqovi, une exposition à la décitabine avec Inqovi lors du jour 1 a été de 40 % inférieure à celle obtenue après l'administration de la décitabine par voie intraveineuse. Les expositions à la cédazuridine et à la décitabine à l'état d'équilibre ont été atteintes au jour 2 d'administration d'Inqovi. Inqovi a atteint les expositions selon l'aire sous la courbe (ASC) de la décitabine équivalant à celles obtenues avec une perfusion par voie intraveineuse de décitabine à 20 mg/m<sup>2</sup> avec la dose recommandée d'Inqovi pour 5 jours consécutifs. Au jour 2 et au jour 5 d'une administration une fois par jour d'Inqovi, les ASC<sub>0-24 h</sub> moyennes (% du CV) de la décitabine ont été de 189 (55 %) et de 178 (53 %) ng•h/mL, respectivement, et la C<sub>max</sub> a été de 145 (55 %) et de 140 (63 %) ng/mL, respectivement. L'exposition à la cédazuridine selon l'ASC<sub>0-24 h</sub> moyenne à l'état d'équilibre (jour 2) était de 3 290 (45 %) ng•h/mL et la C<sub>max</sub> était de 349 (49 %) ng/mL (tableau 7).

**Tableau 7 : Pharmacocinétique d’Inqovi par rapport à la décitabine par voie i.v.\***

Paramètres	Décitabine i.v.		Inqovi				
	Décitabine		Décitabine			Cédazuridine	
	Jour 1	Jour 2	Jour 1	Jour 2	Jour 5	Jour 1	Jour 2
ASC <sub>0-24</sub> ng•hr/mL	173 (41 %)	169 (42 %)	103 (55 %)	189 (55 %)	178 (53 %)	2 950 (49 %)	3 290 (45 %)
Rapport d’accumulation selon l’ASC <sub>0-24 h</sub>	-	-	0,9 (67 %)	1,7 (42 %)	-	-	1,1 (63 %)
C <sub>max</sub> ng/mL	184 (48 %)	180 (49 %)	83 (66 %)	145 (55 %)	140 (63 %)	321 (54 %)	349 (49 %)
T <sub>max</sub> ** Heures	1,0 (0,2-1,3)	1,0 (0,3-1,6)	1,0 (0,5-3,0)	1,0 (0,5-2,0)	1,0 (0,3-3,0)	3 (1,6-8)	3 (1-8)
V/F L	315 (75 %)	93,5 (79 %)	585 (55 %)	369 (59 %)	417 (54 %)	280 (51 %)	296 (51 %)
T <sub>1/2</sub> *** Heures	1,0 (47 %)	1,0 (45 %)	1,2 (23 %)	1,4 (25 %)	1,5 (27 %)	6 (18 %)	7 (19 %)
CL/F L/heure	226 (46 %)	232 (46 %)	342 (55 %)	185 (56 %)	197 (53 %)	31 (46 %)	30 (46 %)

C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; ASC<sub>0-24 h</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, du temps zéro à 24 heures; CV = coefficient de variation; ET = écart-type; T<sub>max</sub> = temps pour atteindre la concentration maximale; V/F = volume apparent de distribution; CL/F = clairance apparente

\* Moyenne (% du CV)

\*\*Médian (intervalle)

\*\*\*É.-T. moyen

Lors de l’étude de phase I, l’administration concomitante de décitabine par voie orale (dose fixe de 20 mg à 40 mg, une fois par jour) n’a pas influencé l’exposition systémique à la cédazuridine, alors que la cédazuridine (40 mg à 100 mg, une fois par jour) a augmenté l’exposition à la décitabine (0,6 à 1,1 fois la dose recommandée) lors d’une administration concomitante par voie orale comparativement à la décitabine par voie orale administrée seule. L’administration concomitante de 100 mg de cédazuridine par voie orale et de 30 mg ou de 40 mg de décitabine a produit 82 % et 129 % de l’ASC de la décitabine, respectivement, comparativement à la décitabine par voie i.v. (20 mg/m<sup>2</sup>).

### Absorption

Après l’administration orale d’Inqovi, le T<sub>max</sub> médian était de trois heures (intervalle : 1 à 8) pour la cédazuridine à l’état d’équilibre (jour 2) et d’une heure (intervalle : 0,3 à 3) pour la décitabine. Lorsque la décitabine est administrée par voie orale avec la cédazuridine, sa

biodisponibilité relative augmente pour atteindre des niveaux d'exposition systémique selon l'ASC semblables à ceux obtenus avec la décitabine par voie intraveineuse. Lors de l'étude <sup>14</sup>C-ADME, environ 47,5 % (intervalle : 23,2 % à 58,8 %) de la dose orale de cédazuridine a été absorbée et sa biodisponibilité était de 20,7 % (intervalle : 12,7 % à 25,6 %).

#### Effet de la prise d'aliments

Dans une étude à permutation sur l'effet de la prise d'aliments chez 16 patients, l'administration d'Inqovi avec un repas à teneur élevée en gras et en calories a réduit de manière importante l'exposition globale à la décitabine ( $ASC_{0-8h}$ ) ainsi que la  $C_{max}$ . Le temps d'obtention de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) de cédazuridine a été légèrement retardé, mais son exposition systémique n'a pas été perturbée par le repas.

#### Distribution :

##### *Décitabine*

*In vitro*, la décitabine se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 5 %. La moyenne géométrique (% du CV) du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 417 L (54 %).

##### *Cédazuridine*

*In vitro*, la cédazuridine se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 35 %. La moyenne géométrique (% du CV) du volume apparent de distribution de la cédazuridine est de 296 L (51 %).

#### Métabolisme :

##### *Décitabine*

La décitabine est principalement métabolisée par désamination par les enzymes cytidines désaminases.

##### *Cédazuridine*

La principale voie métabolique de la cédazuridine est une conversion en son épimère.

#### Élimination :

##### Décitabine

Après l'administration d'une seule dose par voie orale d'Inqovi, la demi-vie d'élimination terminale ( $T_{1/2}$ ) moyenne (% du CV) de la décitabine était de 1,2 (23 %) heure. La clairance apparente était de 342 L/h le jour 1 et de 197 L/h à l'état d'équilibre.

##### *Cédazuridine*

Après l'administration d'une seule dose par voie orale d'Inqovi, la demi-vie d'élimination terminale ( $T_{1/2}$ ) moyenne (% du CV) de la cédazuridine était de 6,3 (18 %) heures. La clairance apparente était de 30,6 L/h le jour 1 et de 30,3 L/h à l'état d'équilibre.

#### Excrétion :

##### *Décitabine*

La principale voie d'élimination de la décitabine est métabolique, par la cytidine désaminase, mais également par dégradation physicochimique dans des conditions physiologiques.

### *Cédazuridine*

Après l'administration d'une seule dose par voie orale de 100 mg de cédazuridine radiomarquée, 45,7 % (17,1 % sous forme de cédazuridine inchangée et 17,5 % sous forme de l'épimère de la cédazuridine) de la dose administrée ont été retrouvés dans l'urine, et 51 % (principalement le médicament non absorbé) ont été retrouvés dans les fèces.

La principale voie d'élimination de la cédazuridine est la voie rénale, sous forme du médicament mère et de son épimère. À la suite de l'administration de <sup>14</sup>C-cédazuridine par voie intraveineuse, 80,9 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans l'urine et 0,6 % dans les fèces. Après l'administration d'une seule dose par voie orale de 100 mg de cédazuridine radiomarquée, 45,7 % (17,1 % sous forme de cédazuridine inchangée) de la dose administrée ont été retrouvés dans l'urine, et 51,2 % (principalement le médicament non absorbé, 27,3 % sous forme inchangée) ont été retrouvés dans les fèces.

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants** : Inqovi n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées** : Une analyse de la pharmacocinétique de population indiquait que la pharmacocinétique d'Inqovi dépend de l'âge. L'ASC cumulative sur 5 jours pour la décitabine était 1,4 fois plus importante et l'ASC<sub>0-24 h</sub> pour la cédazuridine était 1,2 fois plus importante chez les patients âgés de plus de 75 ans après une administration d'Inqovi par voie orale.
- **Sexe** : Une analyse de la pharmacocinétique de population indique que la pharmacocinétique de la cédazuridine et de la décitabine est influencée par le sexe. L'ASC<sub>0-24 h</sub> de la cédazuridine et les ASC cumulatives sur 5 jours de la décitabine étaient 1,2 et 1,6 fois plus importantes chez les femmes après une administration d'Inqovi par voie orale.
- **Origine ethnique** : La majorité des patients étudiés étaient de race blanche (> 90 %). On ignore les effets de l'ethnicité sur la pharmacocinétique d'Inqovi.
- **Insuffisance hépatique** : Une analyse de la pharmacocinétique de population indique que l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > LSN à ≤ 1,5 × LSN) n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la décitabine ou de la cédazuridine après l'administration d'Inqovi. On ignore les effets de l'insuffisance hépatique modérée et grave (1,5 x LSN) sur la pharmacocinétique de la décitabine et de la cédazuridine.
- **Insuffisance rénale** : Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, une insuffisance rénale légère ou modérée (CLcr ≥ 30 mL/min) a augmenté l'ASC<sub>0-24 h</sub> de la cédazuridine par 1,2 et 1,4 fois, alors que les ASC cumulatives sur 5 jours de la décitabine ont augmenté de 1,4 et de 1,8 fois, respectivement. Des augmentations de



l'exposition à la décitabine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ont été associées à une toxicité accrue. Les effets de l'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale au stade terminal sur la pharmacocinétique de la décitabine et de la cédazuridine sont inconnus.

- **Poids corporel** : Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, le poids corporel influence l'exposition à la décitabine et à la cédazuridine. À la suite de l'administration d'Inqovi par voie orale, les expositions cumulatives sur 5 jours à la décitabine ont augmenté de 1,3 fois chez les patients ayant un poids corporel inférieur au départ (< 70 kg) et baissé de 24,1 % chez les patients ayant un poids corporel supérieur au départ (> 93 kg). L'ASC<sub>0-24 h</sub> de la cédazuridine a baissé de 21,3 % chez les patients ayant un poids corporel supérieur au départ (> 93 kg).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver les comprimés Inqovi dans leur emballage original à la température ambiante (15 à 30 °C).

## 12 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Inqovi est un médicament cytotoxique. Toute partie inutilisée du médicament et tout déchet doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

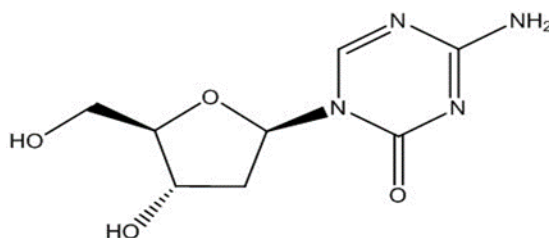
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Décitabine

Nom chimique : 4-amino-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]-1,3,5-triazin-2(1*H*)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
228,21 daltons

Formule développée :



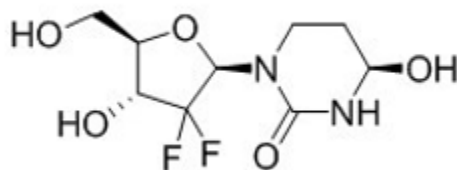
Propriétés physicochimiques : La décitabine est un solide blanc à blanc cassé. La décitabine est peu soluble dans l'eau, sa solubilité étant de 8 à 12 mg/mL.

Dénomination commune : Cédazuridine

Nom chimique : (4*R*)-1-(2-désoxy-2,2-difluoro-β-D-érythro-pentofuranosyl)-4-hydroxy-1,3-diazinan-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
268,21 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La cédazuridine est un solide blanc à blanc cassé. La cédazuridine est peu soluble dans l'eau, sa solubilité étant de 47,2 mg/mL.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques selon les indications

#### Patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD)

Inqovi a été évalué lors d'une étude de phase III (ASTX727-02) et de phase II (ASTX727-01-B). Les deux études étaient ouvertes, à répartition aléatoire, à deux cycles et à permutation à deux séquences avec administration de décitabine par voie intraveineuse (i.v.) (20 mg/m<sup>2</sup>, une fois par jour) et d'une préparation d'Inqovi par voie orale, un seul groupe poursuivant le traitement par Inqovi par voie orale. Le critère d'évaluation principal était de démontrer que les expositions totales moyennes sur 5 jours selon l'ASC<sub>0-24 h</sub> de la décitabine avec Inqovi par rapport à la décitabine par voie i.v. étaient équivalentes. Les critères secondaires d'évaluation étaient de démontrer le taux de réponse globale, la durée de la réponse et le taux d'autonomie à l'égard des transfusions (aucune transfusion pendant une période d'au moins 56 jours consécutifs) chez des patients qui en dépendaient au départ.

Les études ont été menées chez des patients atteints de SMD dont le score à l'indice pronostique international (International Prognostic Scoring System intermediate [IPSS]) se situait dans les catégories intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou risque élevé, y compris la LMMC, qui étaient candidats au traitement par un agent hypométhylant (AHM). Un autre critère d'admissibilité comprenait un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les patients atteints d'une maladie cardiaque non contrôlée ou d'une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, avec des valeurs de créatinine supérieures à 1,5 x LSN, de bilirubine totale supérieures à 1,5 x LSN, ainsi que d'AST et d'ALT supérieures à 2,5 x LSN ont été exclus de ces études. Les patients étaient exclus s'ils avaient déjà reçu un cycle de décitabine ou d'azacitidine. Aucune limitation de poids ou de surface corporelle n'a été imposée dans ces études du fait des critères d'admissibilité.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir Inqovi (35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine) pendant le cycle 1 et la décitabine par voie i.v. (20 mg/m<sup>2</sup>) pendant le cycle 2, ou la séquence inverse. Inqovi et la décitabine par voie i.v. ont été administrés une fois par jour pendant 5 jours lors de cycles de 28 jours. À compter du cycle 3, tous les patients ont reçu Inqovi jusqu'à l'évolution de la maladie, le décès ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La méthodologie des études de phase III et de phase II et les caractéristiques démographiques des patients sont présentées au [tableau 8](#) ci-dessous :

**Tableau 8. Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD)**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Dosage <sup>a</sup> et voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge médian (intervalle)	Sexe
ASTX727-02	Étude de phase III, ouverte, avec répartition aléatoire et permutation	Comprimé d'Inqovi (35 mg de décitabine/100 mg de cédazuridine) PO  <u>Cycles 1 et 2 (avec permutation) :</u> Inqovi une fois par jour pendant 5 jours, 1 cycle Décitabine par voie i.v. à 20 mg/m <sup>2</sup> une fois par jour pendant 5 jours, 1 cycle  <u>Cycles ≥ 3 :</u> Inqovi, une fois par jour pendant 5 jours lors d'un cycle de traitement de 28 jours	133	71 (44, 88)	Hommes : 65 % Femmes : 35 %
ASTX727-01-B	Étude de phase II, ouverte, avec répartition aléatoire et permutation	35 mg de décitabine/100 mg de cédazuridine PO  <b>Confirmation de la dose :</b> <u>Cycles 1 et 2 (avec permutation) :</u> Décitabine/cédazuridine une fois par jour pendant 5 jours (administrées conjointement sous forme de capsules distinctes), 1 cycle de décitabine par voie i.v. à 20 mg/m <sup>2</sup> une fois par jour pendant 5 jours, 1 cycle  <u>Cycles ≥ 3 :</u> Décitabine/cédazuridine en association à dose fixe une fois par jour pendant 5 jours à chaque cycle de 28 jours	Total de 80  50  30	71 (32, 90)	Hommes : 76 % Femmes : 24 %

<sup>a</sup> Toutes les études : cycles de traitement de 28 jours, sauf indication contraire.

Le [tableau 9](#) présente les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales.

**Tableau 9. Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales lors des études de phase III et de phase II**

Caractéristique	Phase III Inqovi Tous les cycles (N = 133)	Phase II Capsule/comprimé à 35 mg de décitabine / 100 mg de cédazuridine Tous les cycles (N = 80)
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane (min., max.)	71 (44, 88)	71 (32, 90)
<b>Sexe (%)</b>		
Hommes	65	76
Femmes	35	24
<b>Race (%)</b>		
Blanche	91	93
Noire ou afro-américaine	3	3
Asiatique	2	1
Autre ou non rapportée	4	4
<b>Indice fonctionnel ECOG (%)</b>		
0	41	44
1	59	48
2	0	9
<b>Catégorie de la maladie/IPSS (%)</b>		
Faible risque	8*	S.O.
INT-1	44	44
INT-2	20	24
Risque élevé	16	11
LMMC	12	21
<b>Traitement AHM antérieur<sup>a</sup> (%)</b>		
Azacitidine auparavant	5	4
Décitabine auparavant	3	4
<b>Dépendance à l'égard des transfusions<sup>b</sup> (%)</b>		
Dépendance aux transfusions de GR	39	48
Dépendance aux transfusions de plaquettes	8	15

<sup>a</sup> Un seul cycle, d'après les critères d'inclusion

<sup>b</sup> Définie par la consignation de  $\geq 2$  unités de transfusion dans les 56 jours précédant le premier jour du traitement à l'étude. LMMC = leucémie myélomonocytaire chronique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; AHM = agent hypométhylant; INT = intermédiaire; IPSS = International Prognostic Scoring System; S.O. = sans objet; GR = globules rouges

\* L'étude de phase III n'a pas été stratifiée selon le groupe de risque IPSS. Un patient atteint d'un SMD à faible risque était admissible à l'étude d'après sa classification FAB.

L'efficacité a été établie selon la réponse complète (RC) et le taux de conversion de la dépendance à l'égard des transfusions à une autonomie à l'égard de celles-ci. (Voir les tableaux 10 et 11)

Le principal critère d'évaluation de l'étude de phase III était l'ASC de la décitabine cumulative sur 5 jours obtenue entre Inqovi et la décitabine par voie i.v. Inqovi a entraîné des expositions (ASC<sub>0-24 h</sub>) équivalant à celles obtenues avec une perfusion i.v. de décitabine à 20 mg/m<sup>2</sup>. Le rapport de la médiane géométrique de l'ASC<sub>0-24 h</sub> de la décitabine totale sur 5 jours entre Inqovi et la décitabine par voie i.v. a été de 99 % (intervalle de confiance [IC] à 90 % de 93 %; 106 %) (voir la section 10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le suivi médian de l'étude de phase III a été de 12,6 mois (intervalle : 9,3 à 20,5). La durée médiane du traitement a été de 8,2 mois (intervalle : 0,2 à 19,7). Vingt-sept (20 %) des 133 patients ont ensuite reçu une greffe de cellules souches après le traitement par Inqovi.

**Tableau 10 : Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints de SMD ou de LMMC de l'étude ASTX727-02 (phase III)**

Critères d'évaluation de l'efficacité	Inqovi (N = 133)
Réponse complète (%) [IC à 95 %] <sup>a</sup>	21 [15, 29,0]
Durée médiane de la RC - mois [intervalle] <sup>b</sup>	7,5 [1,6, 17,5]
Temps médian jusqu'à la RC - mois [intervalle]	4,3 [2,1, 15,2]

<sup>a</sup> Deux des 11 patients atteints d'un SMD à faible risque (18 %) ont obtenu une RC

<sup>b</sup> Depuis le début de la RC jusqu'à la récurrence ou au décès

Parmi les 57 patients dépendants à l'égard des transfusions de globules rouges (GR) et/ou de plaquettes au départ, 30 (53 %) sont devenus autonomes à l'égard des transfusions de GR et de plaquettes pendant n'importe quelle période de 56 jours après le début de l'étude. Parmi les 76 patients autonomes à l'égard des transfusions de GR et de plaquettes au départ, 48 (63 %) le sont restés pendant n'importe quelle période de 56 jours après le début de l'étude.

Lors de l'étude de phase II, le suivi médian a été de 24 mois (intervalle : 12 à 28,8 mois) et la durée médiane de traitement a été de 6,6 mois (intervalle de moins de 0,1 à 28). Douze (15 %) des 80 patients ont ensuite reçu une greffe de cellules souches après le traitement par Inqovi.

**Tableau 11 : Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints de SMD ou de LMMC de l'étude ASTX727-01-B (phase II)**

Critère d'évaluation de l'efficacité	Capsule/comprimé à 35 mg de décitabine / 100 mg de cédazuridine n = 80
Réponse complète (%) (IC à 95 %)	18 [10, 28]
Durée médiane de la RC - mois [intervalle] <sup>a</sup>	8,7 [1,1, 18,2]
Temps médian jusqu'à la RC - mois [intervalle]	4,8 [1,7, 10,0]

<sup>a</sup> Depuis le début de la RC jusqu'à la récurrence ou au décès

Parmi les 41 patients dépendants à l'égard des transfusions de GR et/ou de plaquettes au départ, 20 (49 %) sont devenus autonomes à l'égard des transfusions de GR et de plaquettes pendant n'importe quelle période de 56 jours consécutifs après le début de l'étude. Parmi les 39 patients autonomes à l'égard des transfusions de GR et de plaquettes au départ, 25 (64 %) le sont restés pendant n'importe quelle période de 56 jours après le début de l'étude.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La décitabine et la cédazuridine ont été évaluées sur des souris, des rats et des singes à la suite de l'administration de décitabine et de cédazuridine par voie orale, ou les deux; des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* supplémentaires ont été menées avec la cédazuridine.

**Cancérogénicité :** Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec la décitabine et la cédazuridine.

**Génotoxicité :** La décitabine était génotoxique. La décitabine a augmenté la fréquence des mutations dans les cellules de lymphome de souris L5178Y, et des mutations se sont produites dans un transgène *Escherichia coli* lac-I introduit dans l'ADN du côlon de souris traitées par la décitabine. La décitabine a provoqué des réarrangements chromosomiques dans des larves de drosophiles.

La cédazuridine a été génotoxique dans le test d'Ames et une épreuve d'anomalie chromosomique réalisée dans des lymphocytes humains.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** L'exposition *in utero* à la décitabine entraîne des anomalies temporelles chez le rat et/ou la souris, lesquelles comprennent : suppression de la croissance, exencéphalie, anomalies des os du crâne, anomalies des côtes/sternèbres, phocomélie, anomalies des doigts, micrognathie, gastroschisis et micromélie. La décitabine inhibe la prolifération et augmente l'apoptose des cellules progénitrices neurales du SNC fœtal et entraîne une fente palatine chez le fœtus murin en développement. Des études menées chez la souris ont également montré que l'administration de décitabine pendant l'ostéoblastogenèse (jour 10 de la gestation) entraîne une perte osseuse chez les petits.

Chez les souris exposées à des injections uniques de décitabine par voie intrapéritonéale (IP) (0, 0,9 et 3,0 mg/m<sup>2</sup>, environ 2 % et 7 % de la dose clinique quotidienne recommandée, respectivement) pendant les jours de gestation 8, 9, 10 ou 11, une diminution de la survie fœtale a été constatée après l'administration de 3 mg/m<sup>2</sup> et une diminution du poids fœtal a été observée aux deux doses. La dose de 3 mg/m<sup>2</sup> a entraîné des anomalies fœtales caractéristiques pendant chaque jour du traitement, y compris : côtes surnuméraires (aux deux doses), fusion des vertèbres et des côtes entre elles, fente palatine, anomalies vertébrales, anomalies des pattes arrière et anomalies des doigts des membres antérieurs et postérieurs.

Les rats ont reçu une seule injection par voie IP de 2,4, de 3,6 ou de 6 mg/m<sup>2</sup> de décitabine (environ 5, 8 ou 13 % de la dose clinique quotidienne recommandée, respectivement) les jours 9 à 12 de gestation. Aucun fœtus n'était vivant chez les mères ayant reçu n'importe quelle dose de décitabine le jour 9 de gestation. Une diminution significative de la survie fœtale et une baisse du poids fœtal ont été observées quand la décitabine a été administrée à des doses supérieures à 3,6 mg/m<sup>2</sup> au jour 10 de gestation. Des fréquences accrues d'anomalies vertébrales et costales ont été notées à toutes les doses; l'induction d'une exophtalmie, d'une exencéphalie et d'une fente palatine a été observée à la dose de 6,0 mg/m<sup>2</sup>. À des doses supérieures à 3,6 mg/m<sup>2</sup>, une fréquence accrue d'anomalies des doigts des membres antérieurs a été observée chez les fœtus. Une réduction de la taille et de l'ossification des os longs des membres antérieurs et postérieurs a été notée à une dose de 6,0 mg/m<sup>2</sup>.

L'effet de la décitabine sur le développement postnatal et la capacité de reproduction a été évalué chez des souris ayant reçu 3 mg/m<sup>2</sup> de décitabine (environ 7 % de la dose clinique quotidienne recommandée chez l'humain) par injection intrapéritonéale (IP) unique, le jour 10 de la gestation. Le poids corporel des mâles et des femelles exposés *in utero* à la décitabine était significativement moins élevé que celui des animaux témoins, à toutes les évaluations postnatales. Après l'accouplement de femelles non traitées à des mâles exposés *in utero*, on a observé une baisse de la fertilité chez les animaux âgés de 3 et 5 mois (taux de gestation de 36 % et de 0 %, respectivement). Les études de suivi ont indiqué que l'administration de décitabine le jour 10 de gestation à des souris gravides était associée à une baisse du taux de gestation à cause des effets sur la production de spermatozoïdes dans la génération F1.

Chez les souris mâles ayant reçu par injection IP des doses de 0,15, 0,3 ou 0,45 mg/m<sup>2</sup> de décitabine (environ 0,3 % à 1 % de la dose clinique recommandée chez l'humain) 3 fois par semaine pendant 7 semaines, on a observé une diminution du poids des testicules, des anomalies histologiques et une baisse notable du nombre de spermatozoïdes à des doses  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup>. Chez les femelles accouplées à des mâles ayant reçu des doses d'au moins 0,3 mg/m<sup>2</sup> de décitabine, on a observé une baisse du taux de gestation et une augmentation notable des pertes avant l'implantation.

Aucune étude n'a été menée sur les effets toxiques de la cédazuridine sur la reproduction ou le développement.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr INQOVI®

#### décitabine et cédazuridine en comprimés

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Inqovi** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Inqovi**.

#### Mises en garde et précautions importantes

Inqovi doit être utilisé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments pour traiter le cancer.

Les effets secondaires d'Inqovi peuvent comprendre :

- **Neutropénie** : Il s'agit d'un faible nombre de globules blancs.
- **Thrombocytopénie** : Il s'agit d'un faible nombre de plaquettes dans le sang.
- Pourrait nuire à votre bébé à naître si vous le prenez alors que vous êtes enceinte.

#### Les raisons d'utiliser Inqovi

Inqovi est utilisé pour traiter des adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Dans le SMD et la LMMC, la moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines matures et saines. Le SMD et la LMMC sont des types de cancer.

#### Quel est le mode d'action d'INQOVI?

Inqovi bloque l'action de certaines enzymes qui participent à la division des cellules cancéreuses. En bloquant cette action, il ralentit leur croissance ainsi que la progression de la maladie. Inqovi détruit également les cellules cancéreuses.

#### Quels sont les ingrédients contenus dans Inqovi?

Ingrédients médicinaux : décitabine et cédazuridine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

#### Inqovi est présenté dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 35 mg de décitabine et 100 mg de cédazuridine par comprimé.

### **N'utilisez pas Inqovi si :**

- Vous êtes allergique à la décitabine, à la cédazuridine ou à l'un des autres ingrédients d'Inqovi.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et à assurer une utilisation appropriée du médicament, parlez à un professionnel de la santé avant de prendre Inqovi. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- souffrez de problèmes de reins
- souffrez de problèmes de foie
- souffrez d'un trouble hémorragique (saignement). Des cas d'importants saignements ont été signalés chez des patients recevant Inqovi.
- avez un faible nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges ou globules blancs). Il est très commun d'avoir un nombre réduit de cellules sanguines en prenant Inqovi et ce problème peut être grave. Le nombre réduit de cellules sanguines est caractéristique de votre maladie et peut être amélioré avec un traitement. Votre médecin pourra évaluer le bienfait potentiel du traitement par rapport aux risques.
- souffrez d'une infection ou de symptômes pseudogrippaux. Des infections graves peuvent survenir lors du traitement par Inqovi. Elles peuvent causer la mort.
- souffrez d'une maladie pulmonaire. Des cas de maladie pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine par voie intraveineuse.
- souffrez d'une forme grave d'intolérance au lactose. La raison est qu'Inqovi contient une faible quantité de lactose.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Inqovi est un médicament cytotoxique. Manipulez avec prudence. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon après avoir manipulé les comprimés. Retournez tout Inqovi inutilisé à votre pharmacie ou à votre hôpital pour l'éliminer de façon adéquate. Pour toute question, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Inqovi peut causer le cancer ou endommager le matériel génétique dans les cellules (ADN). Communiquer avec votre professionnel de la santé pour toute question à ce sujet.

### **Analyses sanguines**

Vous devrez subir des analyses sanguines avant de commencer le traitement par Inqovi, avant chaque cycle ou au besoin selon votre état de santé. Cela aidera votre professionnel de la santé à savoir quel est l'effet d'Inqovi sur votre sang et si votre foie et vos reins fonctionnent bien.

### **Fertilité, grossesse, femmes en âge de procréer, mères qui allaitent et patients de sexe masculin**

Informez votre médecin si :

- vous êtes enceinte
- vous pensez être enceinte

- vous prévoyez devenir enceinte
- vous allaitez.

Inqovi peut nuire à votre capacité d'avoir un enfant. Cela se produit autant chez les femmes que chez les hommes.

Votre médecin vous informera des risques associés à l'utilisation d'Inqovi durant la grossesse, la planification d'une grossesse ou l'allaitement.

- Vous ne devez pas recevoir Inqovi si vous êtes enceinte, car ce médicament peut être nocif pour votre enfant à naître. Avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par Inqovi.
- Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin du meilleur moyen de contraception pour vous.
- Pour les femmes qui peuvent tomber enceintes : un test de grossesse doit être effectué avant que vous commenciez à prendre Inqovi.
- Si vous souhaitez congeler vos ovules avant de commencer le traitement, parlez-en à votre médecin.
- N'allaitiez pas si vous recevez Inqovi et au moins deux semaines après la prise de votre dernière dose d'Inqovi, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par Inqovi.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Inqovi.

- Les hommes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.
- Si votre partenaire tombe enceinte alors que vous prenez Inqovi, mentionnez-le immédiatement au médecin de votre partenaire. Inqovi peut être nocif pour votre bébé à naître.
- Si vous souhaitez conserver votre sperme avant de commencer le traitement, parlez-en à votre médecin.

### **Réactions allergiques :**

Des réactions allergiques peuvent survenir lors du traitement par Inqovi. Ces réactions peuvent être graves et sérieuses, y compris une réaction connue comme l'anaphylaxie. Obtenez une aide médicale sans tarder si vous présentez les réactions suivantes : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.

### **Enfants et adolescents :**

Inqovi ne doit pas être utilisé chez des patients de moins de 18 ans.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Pendant le traitement par Inqovi, vous pourriez vous sentir faible, fatigué ou étourdi. Attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu Inqovi avant de prendre le volant ou de faire fonctionner des machines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine complémentaire.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec Inqovi :**

- Médicaments contre le cancer ou de chimiothérapie (cytarabine, gemcitabine)
- Médicaments pour traiter une infection à VIH (zidovudine, abacavir, emtricitabine, ténofovir)
- Médicaments pour traiter l'hépatite B (telbivudine, lamivudine, ténofovir, adéfovir, entécavir)
- Médicaments antiviraux pour l'herpès (idoxuridine, trifluridine)

### **Comment prendre Inqovi**

Inqovi est cytotoxique. Manipulez-le avec prudence. Évitez de trop manipuler Inqovi avec vos mains nues. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon après avoir manipulé le comprimé.

- Prenez Inqovi exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- NE changez PAS votre dose ou n'arrêtez pas de prendre Inqovi à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau et à jeun.
- NE PAS mâcher, écraser ou couper le comprimé.
- Prenez votre dose chaque jour à peu près à la même heure. Cela vous aidera à vous rappeler quand la prendre.
- NE mangez PAS deux heures avant et deux heures après la prise d'Inqovi.
- Votre médecin pourrait vous prescrire des médicaments contre les nausées et les vomissements. Prenez ces médicaments avant de prendre votre dose d'Inqovi. Vous et votre médecin déciderez ensemble si vous avez besoin de tels médicaments.

### **Dose pour les adultes :**

Dose habituelle :

1 comprimé par jour pendant 5 jours consécutifs. Ne prenez ensuite aucun comprimé pendant 23 jours. Cette période de 28 jours constitue un cycle de traitement. Ce cycle est répété tous les 28 jours.

Le traitement se poursuivra aussi longtemps que :

- vous répondez au traitement,

- le traitement continue d'être bénéfique pour vous,
- vous vous sentez bien et que votre maladie ne s'est pas aggravée.

Il se peut que votre médecin retarde votre traitement ou réduise votre dose par cycle. Votre médecin vous indiquera le nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin. Cela dépendra de votre réponse au traitement et si vous avez des effets secondaires.

Si vous devez prendre un médicament pour traiter des brûlures d'estomac, un reflux gastrique ou un ulcère d'estomac, prenez-le quatre heures avant ou après la prise d'Inqovi. Ces médicaments comprennent, entre autres :

- des antiacides (par exemple, du carbonate de calcium),
- des médicaments appelés acidoréducteurs (par exemple, famotidine ou ranitidine), et
- des médicaments appelés des inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, oméprazole).

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris une trop grande quantité d'Inqov, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose d'Inqovi et si moins de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle à laquelle vous la prenez, prenez la dose omise dès que possible. Continuez avec la dose suivante à votre heure habituelle.
- Si vous oubliez une dose pendant plus de douze heures, ne prenez pas la dose de cette journée. Attendez et prenez la dose omise le lendemain à l'heure habituelle. NE doublez PAS la dose pour compenser la dose omise. Prolongez votre période de traitement d'une journée pour chaque dose omise pour prendre toutes les doses du cycle.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire.

Si vous vomissez après avoir pris une dose d'Inqovi, ne prenez pas une autre dose au cours de cette journée. Prenez la dose suivante prévue à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires possibles d'Inqovi?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez avoir en prenant Inqovi. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- frissons
- douleurs corporelles, douleurs au dos, douleurs articulaires, douleurs musculaires
- douleurs abdominales
- fatigue ou sensation de faiblesse
- nausées, vomissements, constipation, diarrhée
- étourdissements
- diminution de l'appétit, perte de poids
- lésions buccales ou linguales
- maux de tête
- toux
- éruptions cutanées, rougeurs cutanées, démangeaisons
- engourdissement ou picotements
- difficulté à dormir

Pendant le traitement par Inqovi, les résultats de certains tests sanguins, comme ceux qui servent à évaluer le fonctionnement du foie ou des reins, pourraient être anormaux. Vous subirez des analyses sanguines avant chaque cycle de perfusion d'Inqovi ou plus souvent si votre état de santé l'exige. Votre médecin décidera quand effectuer vos analyses de sang et interprétera les résultats de celles-ci. Vous pourriez avoir besoin d'antibiotiques, de facteurs de croissance ou de transfusions sanguines.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : sensation de faiblesse, fatigue ou essoufflement, pâleur de la peau.		X	
<b>Cellulite</b> (infection de la peau) : rougeur, enflure, douleur et sensibilité, ou peau tiède au toucher.		X	
<b>Œdème</b> (enflure) : enflure inhabituelle des bras et des jambes.	X		
<b>Neutropénie fébrile</b> (fièvre avec faible nombre de globules blancs) : fièvre, frissons. Plaies dans la bouche, maux de dents. Douleur abdominale. Douleur autour de l'anus ou en urinant. Besoin fréquent d'uriner. Toux, essoufflement. Toute rougeur, enflure ou sensibilité de la peau. Écoulement vaginal inhabituel ou démangeaisons. Diarrhée.		X	
<b>Fièvre</b>		X	
<b>Infection causée par une bactérie, un virus ou un champignon</b> – fièvre, mal de gorge, toux, écoulement nasal, douleur aux sinus.		X	
<b>Neutropénie ou leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : fièvre ou infection, fatigue, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		X	
<b>Septicémie ou choc septique</b> (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle basse ou élevée, peu ou pas d'urine, tension artérielle basse, palpitations,		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
respiration rapide, rythme cardiaque rapide.			
<b>Essoufflement</b>		X	
<b>Thrombocytopenie</b> (faible nombre de plaquettes - qui aident le sang à coaguler) : minuscules taches rouges ou pourpres sur la peau ou dans la bouche (pétéchies). Tendance à se faire des bleus plus facilement ou à saigner plus longtemps que d'habitude. Saignements des gencives ou du nez. Présence de sang dans l'urine ou les selles. Fatigue et faiblesse.		X	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Arythmie</b> (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier.		X	
<b>Épisodes de saignement</b> : saignements abondants ou non maîtrisés, présence de sang dans les fèces ou l'urine, toux sanguinolente, saignements de nez, saignements des gencives, saignements vaginaux, saignements menstruels abondants, saignements oculaires, ecchymoses inexplicables, taches rouges, pourpres ou brunes sur la peau, poches de sang dans la bouche.		X	
<b>Hémorragie du SNC</b> (saignement dans le cerveau) : mal de tête intense et soudain. Faiblesse, engourdissement ou paralysie des bras, des jambes ou du visage. Difficulté à parler. Évanouissement ou perte de connaissance. Étourdissements, vision trouble, convulsions.			X



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Hémorragie génito-urinaire</b> (saignement de la vessie ou des voies urinaires) : présence de sang dans les urines.		X	
<b>Hémorragie gastro-intestinale</b> (saignement dans l'estomac ou les intestins) : douleur abdominale intense ou gonflement abdominal. Vomissement de sang, selles noires ou sanguinolentes, diarrhée. Étourdissements ou faiblesse, perte de conscience. Essoufflement.			X
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.		X	
<b>Pneumonie</b> (infection des poumons) : douleur à la poitrine ou essoufflement. Difficulté à respirer, douleur en respirant, toux, respiration sifflante ou fièvre.			X
<b>Hémorragie (saignement) ou œdème pulmonaire</b> (présence de liquide dans les poumons) : toux sanguinolente, essoufflement, lèvres de couleur bleutée, écume/crachats tachés de sang.			X
<b>Infection des voies respiratoires supérieures</b> (un rhume) : écoulement ou congestion nasale, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de malaise général		X	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Insuffisance rénale/problèmes rénaux</b> : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités,		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, débit urinaire accru ou réduit, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids corporel (par rétention liquidienne), perte d'appétit, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma)			
<b>Syndrome de Sweet</b> , ou <b>dermatose aiguë fébrile neutrophilique</b> (maladie de peau rare) : taches rouges ou cloques douloureuses sur la tête, le cou, les jambes et les bras, siégeant surtout sur le dos des mains et les doigts. Fièvre, douleurs articulaires et yeux endoloris.		X	
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (la mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses à la suite du traitement) : nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, troubles du rythme cardiaque, manque d'urine, urine trouble, spasmes ou secousses musculaires, fatigue et/ou douleurs articulaires, faiblesse musculaire grave et convulsions. Troubles métaboliques (insuffisance rénale, rythme cardiaque anormal) et analyses sanguines anormales en raison de la rupture rapide des cellules cancéreuses.		X	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Anaphylaxie</b> (réaction allergique grave) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			
<b>Syndrome de différenciation</b> (affection hématologique et du système lymphatique) : dyspnée, fièvre, gain de poids, hypotension et infiltrats pulmonaires		X	
<b>Entérocolite</b> (inflammation du tractus digestif) : gonflement abdominal, diarrhée, sang dans les fèces, vomissements		X	
<b>Pneumopathie interstitielle</b> (inflammation ou formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : essoufflement soudain, fatigue, toux sèche. Malaise général.			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Appelez le numéro sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Conserver les comprimés Inqovi dans leur emballage original à la température ambiante (15 à 30 °C).
- NE conservez PAS Inqovi à l'extérieur des plaquettes alvéolées originales.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Il NE faut PAS jeter les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Retournez tout Inqovi inutilisé à votre pharmacie ou à votre hôpital pour l'éliminer de façon adéquate. Pour toute question, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

**Pour en savoir davantage au sujet d'Inqovi :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>), sur le site du fabricant ([www.taihopharma.com](http://www.taihopharma.com)) ou encore en composant le 1-844-648-2446.

Le présent feuillet de renseignements a été préparé par Taiho Pharma Canada, Inc.

Dernière révision : 21 mars 2022

Inqovi est une marque déposée d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.