

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onureg 200 mg comprimate filmate

Onureg 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Onureg 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține azacitidină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 3,61 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Onureg 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține azacitidină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 5,42 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Onureg 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare roz, 17,0 x 7,6 mm, inscripționate cu „200” pe una dintre fețe și „ONU” pe cealaltă față.

Onureg 300 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare maro, 19,0 x 9,0 mm, inscripționate cu „300” pe una dintre fețe și „ONU” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Onureg este indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Onureg trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

Pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze de Onureg în timpul primelor 2 cicluri de tratament. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată este de 300 mg azacitidină, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Fiecare ciclu repetat constă într-o perioadă de tratament de 14 zile urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Tratamentul cu Onureg trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile (vezi recomandările privind modificarea schemei de dozare în cazul recidivei bolii).

Onureg nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să verifice denumirea, doza și calea de administrare a medicamentului.

Analize de laborator

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului. Se recomandă de asemenea monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament (vezi pct. 4.4).

Modificarea schemei de dozare în cazul recidivei LMA

În cazul recidivei bolii, unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, împreună cu o evaluare clinică, trebuie luată în considerare prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile. Durata administrării nu trebuie să depășească 21 zile în timpul oricărei perioade de 28 zile. Tratamentul cu Onureg trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar.

Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse

În caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice, se recomandă modificarea dozelor în funcție de observațiile clinice și de laborator (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice

Criterii*	Măsurile recomandate
Neutropenie de gradul 4 sau Neutropenie febrilă de gradul 3	<u>Prima apariție</u> - Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2. - Se utilizează tratamente de susținere precum factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4). <u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u> - Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2. - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg. - Se utilizează tratamente de susținere precum G-CSF, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).
Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie	<u>Prima apariție</u> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2.

Criterii*	Măsuri recomandate
	<u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u> - Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2. - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.
Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree	- Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1. - Se utilizează tratamente de susținere precum terapia antiemetică și se tratează diareea la debutul simptomelor (vezi pct. 4.4.) - În cazul reapariției evenimentului, se întrerupe doza până ce acesta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg. - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.
Alte evenimente non-hematologice de Gradul 3 sau mai mare	- Se întrerupe Onureg și se acordă asistență medicală conform recomandărilor locale. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1. - În cazul reapariției toxicității, se întrerupe tratamentul cu Onureg până ce aceasta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg. - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.

* Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol. Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.3 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Onureg sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Onureg poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată ($BT > 1,5$ până la $3 \times LSVN$) și severă ($BT > 3 \times LSVN$) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei (vezi Tabelul 1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Onureg la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Onureg se administrează pe cale orală.

Onureg poate fi utilizat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Acestea nu trebuie rupte, zdrobite, dizolvate sau mestecate (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

Tratamentul cu Onureg poate fi asociat cu neutropenie, trombocitopenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8 privind frecvența). Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului cu Onureg poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile. Pacienții cu trombocitopenie trebuie sfătuiți să raporteze semnele și simptomele timpurii ale unei hemoragii. Tratamentele de susținere precum cele cu antibiotice și/sau cu antipiretice pentru abordarea terapeutică a infecțiilor/febrei și cu G-CSF pentru neutropenie trebuie administrate în funcție de preferințele individuale ale pacientului, de răspunsul la tratament și conform recomandărilor clinice actuale (vezi pct. 4.2 Tabelul 1).

Toxicitate gastro-intestinală

Toxicitățile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cele mai frecvente raportate la pacienții cărora li s-a administrat Onureg (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se administreze un tratament profilactic antiemetic în timpul primelor 2 cicluri de tratament cu Onureg (vezi pct. 4.2). Diareea trebuie tratată rapid la apariția simptomelor. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului cu Onureg poate fi necesară pentru gestionarea toxicității gastro-intestinale (vezi pct. 4.2).

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 4.6).

Intoleranța la lactoză

Comprimatele Onureg conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice formale privind interacțiunile medicamentoase cu azacitidina.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu alte medicamente antineoplazice, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice. Aceste efecte pot să depindă în funcție de doză și de secvența și schema de administrare.

Administrarea concomitentă cu un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol) nu a influențat în mod semnificativ expunerea la Onureg. Așadar, nu este necesară modificarea dozei de Onureg în cazul administrării concomitente cu un inhibitor al pompei de protoni sau alți modificatori ai pH-ului.

Un studiu *in vitro* cu azacitidină realizat cu microzomi hepatici umani a indicat faptul că azacitidina nu este metabolizată de izoenzimele citocromului P450 (CYP). În consecință, interacțiunile cu inductori sau inhibitori ai CYP sunt considerate puțin probabile (vezi pct. 5.2).

Efectele inhibitorii sau inductoare semnificative din punct de vedere clinic ale azacitidinei asupra metabolizării substratelor citocromului P450 sunt puțin probabile (vezi pct. 5.2). Nu se prevăd interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de Onureg și substraturi ale glicoproteinei P (gp P), proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), transportori de anioni organici (OAT) OAT1 și OAT3, polipeptide transportoare de anioni organici (OATP) OATP1B1 și OATP1B3 sau transportorul de cationi organici (OCT) OCT2.

Azacitidina nu este un substrat al gp P, astfel că nu se prevăd interacțiuni cu inductori sau inhibitori ai gp P.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea Onureg la femeile gravide. Studiile la șoareci și șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Pe baza rezultatelor studiilor la animale și a mecanismului său de acțiune, utilizarea Onureg nu este recomandată în timpul sarcinii (în special în primul trimestru, decât dacă este absolut necesar) și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Avantajele tratamentului în raport cu riscul posibil pentru făt trebuie evaluate în fiecare caz în parte. În cazul unei sarcini ale pacientei sau partenerei pacientului în timpul tratamentului cu Onureg, pacientul trebuie informat cu privire la riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă azacitidina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Onureg (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul azacitidinei asupra fertilității la om. La animale, au fost observate reacții adverse asociate cu utilizarea azacitidinei asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Pacienților care intenționează să conceapă un copil trebuie să li se recomande consiliere reproductivă și crioconservarea ovulelor sau a spermei înainte începerii tratamentului cu Onureg.

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

Onureg are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat fatigabilitate în cazul administrării Onureg. În consecință, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt greață (64,8%), vărsături (59,7%), diaree (50,4%), neutropenie (44,5%), fatigabilitate/astenie (44,1%)⁵, constipație (38,6%), trombocitopenie (33,5%), dureri abdominale (21,6%)⁴, infecții ale tractului respirator (17%)², artralgie (13,6%), scăderea apetitului alimentar (12,7%), neutropenie febrilă (11,9%), dureri lombare (11,9%), leucopenie (10,6%), durere la nivelul extremităților (10,6%) și pneumonie (10,2%)¹.

Reacții adverse grave au apărut la 16,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat Onureg. Reacțiile adverse grave cele mai frecvente sunt neutropenie febrilă (6,8%) și pneumonie (5,1%)¹.

Tratamentul cu Onureg a fost întrerupt permanent din cauza unei reacții adverse la 6,8% dintre pacienți. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului sunt greață (2,1%), diaree (1,7%) și vărsături (1,3%).

Întreruperea administrării dozelor din cauza unei reacții adverse a fost raportată la 36,4% dintre pacienții tratați cu Onureg. Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)¹, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)⁴.

Reducerea dozei din cauza unei perioade cu reacții adverse a fost raportată la 14% dintre pacienții tratați cu Onureg. Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse raportate în studiul pivot de fază 3 cu Onureg. În total, Onureg a fost administrat la 236 pacienți. Durata medie a tratamentului a fost de 11,6 luni (interval: 0,5 până la 74,3 luni) pentru brațul cu Onureg.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată.

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament (RAM) la pacienții cu LMA cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Onureg

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse de toate gradele ^a
Infecții și infestări	Foarte frecvente Pneumonie ^{1, 6} , infecții ale tractului respirator ²
	Frecvente Gripă, infecții ale tractului urinar ³ , bronșită, rinită
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Neutropenie, trombocitopenie ⁶ , neutropenie febrilă ⁶ , leucopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Scăderea apetitului alimentar

Aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse de toate gradele ^a
Tulburări psihice	Frecvente Anxietate
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață, vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale ⁴
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Artralgie, dureri lombare, durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate/astenie ⁵
Investigații diagnostice	Frecvente Scădere ponderală

^a Toate evenimentele adverse apărute la cel puțin 5,0% dintre pacienți în brațul cu Onureg și cu o frecvență de cel puțin 2,0% mai mare decât în brațul cu placebo.

¹ Termenii grupați includ pneumonie, aspergiloză bronhopulmonară, infecții pulmonare, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie atipică, pneumonie bacteriană și pneumonie fungică.

² Termenii grupați includ infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului respirator și infecții respiratorii virale.

³ Termenii grupați includ infecții ale tractului urinar, infecții bacteriene ale tractului urinar, infecții ale tractului urinar cauzate de *Escherichia coli* și cistită.

⁴ Termenii grupați includ durere abdominală, durere abdominală superioară, disconfort abdominal și durere gastro-intestinală.

⁵ Termenii grupați includ oboseală și astenie.

⁶ Reacții adverse dintre care cel puțin una a fost considerată ca punând viața în pericol (dacă evoluția reacției a dus la deces, aceasta este inclusă în numărul de decese).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitate hematologică

Reacțiile adverse frecvent raportate la pacienții cărora li s-a administrat Onureg au fost apariția sau agravarea neutropeniei de Gradul 3 sau peste (41,1%), trombocitopenie (22,5%) sau neutropenie febrilă (11,4%). Primul eveniment de neutropenie de Gradul 3 sau 4, trombocitopenie sau neutropenie febrilă a apărut în decursul primelor 2 cicluri la 19,9%, 10,6% și respectiv 1,7% dintre pacienții tratați cu Onureg. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

Toxicitate gastro-intestinală

Toxicitățile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cele mai frecvente la pacienții tratați cu Onureg. Au fost raportate greață (64,8%), vărsături (59,7%) și diaree (50,4%) la pacienții tratați cu Onureg. Diareea de Gradul 3 sau peste a apărut la 5,1% dintre pacienți, iar vărsăturile și greața de Gradul 3 sau peste au apărut la 3,0% și, respectiv, 2,5% dintre pacienții tratați cu Onureg. Primul eveniment de greață, vărsături sau diaree de Gradul 3 sau 4 a apărut în decursul primelor 2 cicluri la 1,7%, 3,0% și, respectiv, 1,3% dintre pacienții tratați cu Onureg. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat prin efectuarea hemoleucogramei corespunzătoare și trebuie să i se administreze tratament de susținere dacă este necesar, conform recomandărilor locale. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu Onureg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, analogi ai pirimidinei, codul ATC: L01BC07

Mecanism de acțiune

Azacitidina este un inhibitor al ADN-metiltransferazei și un modificador epigenetic. Azacitidina este încorporată în ADN și ARN în urma absorbției celulare și a metabolizării enzimatică în nucleotide trifosfate. Încorporarea azacitidinei în ADN-ul celulelor LMA modifică mecanismele epigenetice prin inhibarea ADN-metiltransferazelor și hipometilarea ADN-ului. Aceasta duce la modificarea exprimării genelor, inclusiv re-exprimarea genelor care reglează funcțiile de supresie tumorală, mecanismele imunologice, ciclul celular și diferențierea celulară. Încorporarea azacitidinei în ARN-ul celulelor LMA duce la inhibarea ARN-metiltransferazei, hipometilarea ARN-ului, reducerea stabilității ARN-ului și reducerea sintezei proteinelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța utilizării Onureg au fost studiate într-un studiu de fază 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), multicentric, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua Onureg comparativ cu placebo ca tratament de întreținere la pacienții cu LMA. Au fost înrolați pacienți cu LMA *de novo*, LMA secundar sindromului mielodisplazic (SMD) diagnosticat anterior sau leucemie mielomonocitară cronică (LMMC); pacienții au avut vârsta ≥ 55 ani și au obținut prima remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în decurs de 4 luni (+/- 7 zile) după chimioterapia intensivă de inducție, cu sau fără terapie de consolidare. Pacienții au fost neeligibili pentru TCSH la momentul randomizării, aceasta incluzând pacienții pentru care nu exista niciun donator disponibil sau care nu intenționau să efectueze TCSH.

Pacienților din ambele brațe de tratament li s-a administrat un tratament de susținere optim, stabilit de către investigator. Tratamentul de susținere optim a inclus, fără a se limita, transfuzii de eritrocite (*red blood cell*, RBC), transfuzii de trombocite, utilizarea de agenți stimulatori ai eritropoezei, administrarea de medicamente antibiotice, antivirale sau antifungice, G-CSF, terapie antiemetică și suport nutrițional.

Pacienților care au obținut RC/RCi în urma finalizării terapiei intensive de inducție cu sau fără consolidare li s-a administrat Onureg 300 mg (N = 236) sau placebo (N = 233) o dată pe zi din Ziua 1 până în Ziua 14 a fiecărui ciclu de 28 zile. În cazul recidivei bolii (procent de blăști de 5% până la 15% în sângele periferic sau măduva osoasă), schema de dozare a fost prelungită până la 21 zile în cicluri repetate de 28 zile, în funcție de decizia medicului. Tratamentul a continuat până la progresia bolii (procentul de blăști a atins cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă) sau până la apariția toxicității inacceptabile.

În total, au fost randomizați 472 pacienți în raport 1:1 în brațele de tratament cu Onureg și placebo. Caracteristicile demografice și clinice inițiale în cadrul populației de pacienți cu LMA au fost echilibrate în cele două brațe de tratament, după cum este prezentat în Tabelul 3. Durata medie de tratament a fost de 11,6 luni (interval: 0,5 până la 74,3 luni) pentru brațul cu Onureg comparativ cu 5,7 luni (interval: 0,7 până la 68,5 luni) pentru brațul cu placebo. În total, schema de dozare a fost modificată la 300 mg timp de 21 zile la 51 pacienți (21%) cărora li s-a administrat Onureg și 40 pacienți (17%) cărora li s-a administrat placebo, din cauza recidivei LMA.

Dintre cei 469 pacienți din studiul de fază 3 cărora li s-a administrat tratamentul, 61% (285/469) au fost cu vârsta de 65 ani și peste și 11% (51/469) au fost cu vârsta de 75 ani și peste. În general, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea Onureg între acești pacienți și pacienții mai tineri.

Tabelul 3: Caracteristicile demografice și clinice inițiale în studiul CC-486-AML-001

Parametru	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Vârstă (ani)		
Mediană (minim, maxim)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Categorie de vârstă, n (%)		
<65 ani	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 ani până la <75 ani	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 ani	28 (11,8)	24 (10,3)
Sex, n (%)		
Bărbați	118 (49,6)	127 (54,3)
Femei	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasă, n (%)		
Albă	216 (90,8)	197 (84,2)
Neagră sau afroamericană	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiatică	6 (2,5)	20 (8,5)
Altele	12 (5,0)	11 (4,7)
Nu au fost colectate sau raportate date	2 (0,8)	0 (0)
Status de performanță ECOG, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Status de risc citogenetic la diagnostic, n (%)		
Risc intermediar ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Risc înalt ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Clasificare LMA inițială, n (%)		
LMA cu anomalii genetice recurente	39 (16,4)	46 (19,7)
LMA cu modificări asociate cu mielodisplazie	49 (20,6)	42 (17,9)
Neoplasme mieloidale legate de terapie	2 (0,8)	0 (0)
LMA nespecificată	148 (62,2)	145 (62,0)
Date lipsă	0 (0)	1 (0,4)
Tip de LMA, n (%)		
Primară (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secundară	25 (10,5)	18 (7,7)
Status BMR la randomizare³, n (%)		
Negativ	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitiv	103 (43,3)	116 (49,6)
Date lipsă	2 (0,8)	7 (3,0)

LMA=leucemie mieloidă acută, SMD=sindrom mielodisplazic, LMMC=leucemie mielomonocitară cronică, ECOG=Grupul Cooperativ Central European de Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group*), RC=remisiune completă morfologică, RCi=RC morfologică cu recuperare incompletă a trombocitelor

¹ Riscul intermediar a fost definit ca având citogenetică normală +8, t(9;11) sau altă valoare nespecificată

² Riscul înalt a fost definit ca având citogenetică complexă (≥3 anomalii): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); sau t(9;22). Sursa privind definirea riscurilor intermediare și înalte: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³Statusul BMR în măduva osoasă a fost măsurat în timpul perioadei de selecție prin citometria în flux, la un nivel de sensibilitate de 0,1%.

La majoritatea pacienților li s-a administrat tratament de consolidare după terapia de inducție atât în brațul cu Onureg (78%), cât și în brațul cu placebo (82%); la peste 90% dintre acești pacienți din fiecare braț de tratament li s-a administrat 1 sau 2 cicluri de tratament de consolidare după terapia de inducție (Tabelul 4).

Tabelul 4: Terapia de consolidare în studiul CC-486-AML-001

Parametru	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Au primit terapie de consolidare în urma inducției		
Da, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciclu, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cicluri, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cicluri, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nu, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Status RC / RCi la randomizare		
RC, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
RCi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
În afara RC/RCi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Date lipsă, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

RC=remisiune completă; RCi=RC morfologică cu recuperare incompletă a trombocitelor.

^a Acești pacienți au prezentat la momentul inițial un procent de blaști medulari <5%, NAN <1 x 10⁹ și trombocite <100 x 10⁹.

Eficacitatea Onureg la pacienții adulți cu LMA a fost stabilită pe baza supraviețuirii generale (SG) și a supraviețuirii fără recidivă (SFR).

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea în studiul CC-486-AML-001 (populația ITT)

Criteriile finale de evaluare	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Supraviețuire generală		
Evenimente SG, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediană SG, luni (ÎI 95%)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,69 (0,55, 0,86)	
valoarea p	0,0009	
Supraviețuire fără recidivă		
Evenimente, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediană SFR, luni (ÎI 95%)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,65 (0,52, 0,81)	
valoarea p	0,0001	
Intervalul de timp până la recidiva bolii		
Recidivă, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Valoarea mediană a intervalului de timp până la recidiva bolii, luni (ÎI 95%)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Intervalul de timp până la încetarea tratamentului		
Tratament încetat, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Valoarea mediană a intervalului de timp până la încetarea tratamentului, luni (ÎI 95%)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Tratament încetat – recidiva bolii, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

ÎI=interval de încredere

În cadrul subgrupurilor prespecificate, analizele SG și SFR au demonstrat în mod consecvent efectul tratamentului cu Onureg la subgrupele demografice și clinice, inclusiv riscul citogenetic la momentul inițial, numărul de cicluri de consolidare anterioare administrate și statusul RC/RCi.

Curbele Kaplan-Meier prezintă rezultatele privind SG (vezi Figura 1) și SFR (vezi Figura 2).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale: Onureg comparativ cu placebo (populație ITT)

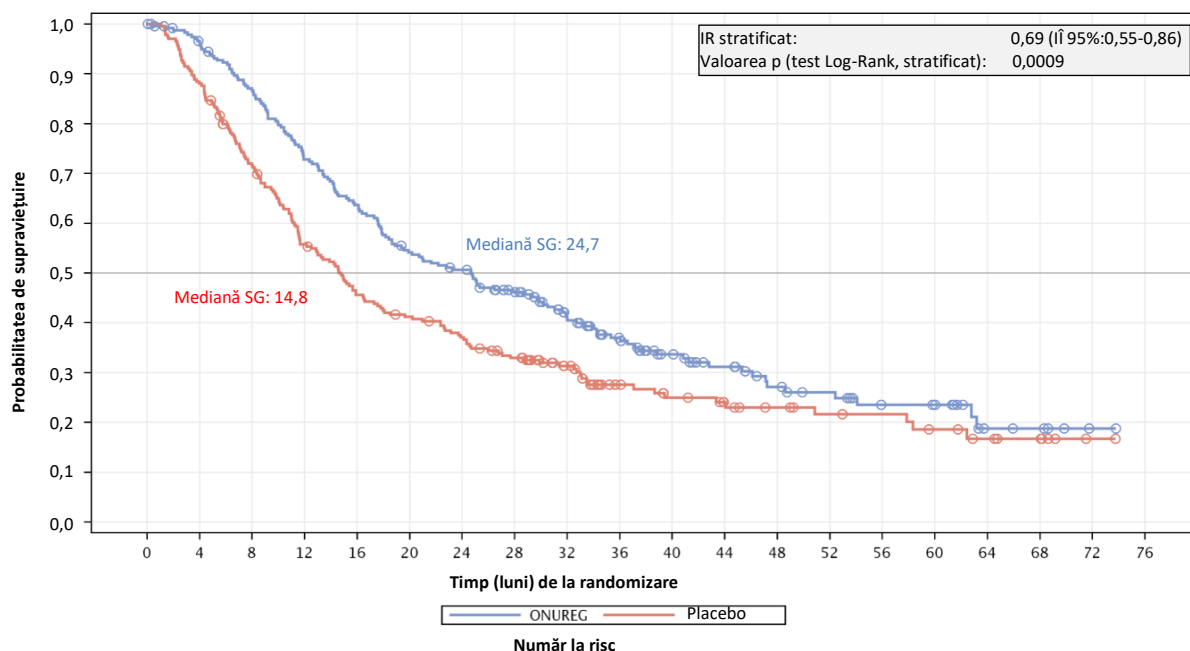
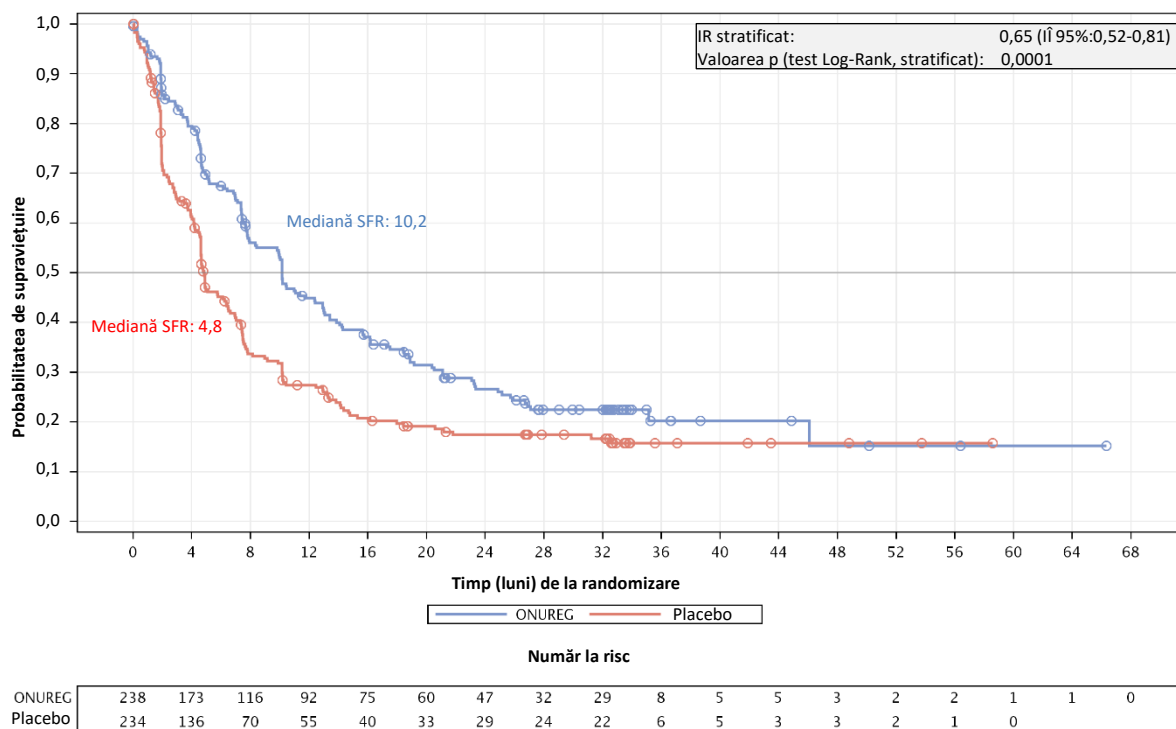


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără recidivă: Onureg comparativ cu placebo (populație ITT)



La pacienții cărora li s-a prelungit schema de dozare la 300 mg timp de 21 zile din cauza recidivei bolii, valoarea mediană a SG (22,8 luni cu Onureg și 14,6 luni cu placebo) și valoarea mediană a SFR (7,4 luni cu Onureg și 4,6 luni cu placebo) au fost comparabile cu rezultatele generale ale studiului.

Efectul favorabil al tratamentului cu Onureg asupra SG comparativ cu placebo a fost demonstrat atât la pacienții cu status pozitiv al bolii minime reziduale (BMR), cât și la pacienții cu status BMR negativ. Efectul tratamentului asupra SG a fost mai pronunțat la pacienții cu status BMR pozitiv (IR=0,69; ÎI 95%: 0,51, 0,93) decât la pacienții cu status BMR negativ (IR=0,81; ÎI 95%: 0,59, 1,12).

Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate (Health Related Quality of Life, HRQoL)
HRQoL a fost evaluată cu ajutorul Scalei de evaluare funcțională a oboselii cronice (FACIT – Scala oboselii) și a Chestionarului de evaluare utilitară a stării de sănătate cu cinci dimensiuni și trei nivele (EQ-5D-3L) și a scalei analog vizuale (SAV). La momentul inițial, pacienții au prezentat un nivel scăzut de oboseală și un nivel satisfăcător al HRQoL, acestea fiind în general comparabile cu cele ale populației generale de vârstă similară. Nivelul HRQoL s-a menținut în timp cu Onureg, comparativ cu momentul inițial sau cu placebo. Timpul până la deteriorarea definitivă și proporția de pacienți cu o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic au fost asemănătoare la pacienții tratați cu Onureg și cei tratați cu placebo. Rezultatele arată că, în general, nivelul HRQoL a fost similar în brațul de tratament cu Onureg și cu placebo, fără o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic în timp.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Expunerea a fost în general liniară, cu creșteri proporționale cu doza ale expunerii sistemice; a fost observată o variabilitate intersubiect ridicată. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg, media geometrică (coeficient de variație [%CV]) a valorilor C_{max} și ASC au fost de 145,1 ng/ml (63,7) și, respectiv, 241,6 ng h/ml (64,5). Administrarea repetată în cadrul schemei terapeutice recomandate nu a dus la acumularea medicamentului. Azacitidina a fost absorbită rapid, cu o valoare mediană a T_{max} de 1 oră după administrare. Comparativ cu administrarea subcutanată (s.c.), biodisponibilitatea orală medie a fost de aproximativ 11%.

Efectul alimentelor

Impactul alimentelor asupra expunerii la Onureg a fost minim. În consecință, Onureg poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

În urma administrării pe cale orală, media geometrică a distribuției aparente a fost de 12,6 l/kg pentru o persoană de 70 kg. Legarea azacitidinei de proteinele plasmatice a fost de 6 până la 12%.

Metabolizare

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP). Azacitidina este supusă hidrolizei spontane și dezaminării mediate de citidin-dezaminază.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului aparent a fost de 1242 l/oră și media geometrică a timpului de înjumătățire a fost de aproximativ 0,5 ore. În urma administrării intravenoase de ^{14}C azacitidină la 5 pacienți cu cancer, excreția urinară cumulată a reprezentat 85% din radioactivitatea dozei. Excreția în materii fecale a reprezentat <1% din radioactivitatea administrată în decurs de 3 zile. În urma administrării subcutanate de ^{14}C azacitidină, excreția medie a radioactivității în urină a fost de 50%. În urma administrării subcutanate (s.c.) sau orale, cantitatea de azacitidină nemodificată recuperată din urină a fost <2% comparativ cu doza. Excreția în materii fecale după administrarea orală nu a fost măsurată.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu cancer mieloid, efectul reglării epigenetice al azacitidinei asupra hipometilării globale a ADN-ului în sânge a fost menținut datorită expunerii prelungite la o doză de 300 mg administrată o dată pe zi timp de 14 sau 21 zile dintr-un ciclu de 28 zile, fiind incluși pacienții cu LMA dintr-un studiu de fază 1/2. A fost observată o corelație pozitivă între expunerea plasmatică a azacitidinei și efectul farmacodinamic al hipometilării globale a ADN-ului în sânge.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În cadrul unei analize farmacocinetice (FC) a populației cuprinzând 286 pacienți cu LMA, vârsta (de la 46 la 93 ani) nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Onureg. Prin urmare, modificarea dozelor de Onureg nu este necesară, indiferent de vârsta pacienților.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Este puțin probabil ca insuficiența hepatică să influențeze farmacocinetica într-o măsură relevantă clinic, deoarece azacitidina este supusă hidrolizei spontane și a dezaminării mediate de citidin-dezaminază. O analiză farmacocinetică a populației a stabilit faptul că valoarea AST (8 până la 155 U/l), ALT (5 până la 185 U/l) și insuficiența hepatică ușoară ($BT \leq LSVN$ și $AST > LSVN$ sau BT 1 până la $1,5 \times LSVN$ și orice valoare a AST) nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii azacitidinei. Efectele insuficienței renale moderate sau severe ($BT > 1,5 \times LSVN$ și orice valoare a AST) asupra farmacocineticii azacitidinei nu sunt cunoscute.

Insuficiență renală

La pacienții cu cancer, farmacocinetica azacitidinei a fost comparată la 6 pacienți cu funcție renală normală (clearance al creatininei, $ClCr > 80$ ml/min) și 6 pacienți cu insuficiență renală severă ($ClCr < 30$ ml/min), în urma administrării subcutanate zilnice (Ziua 1 până în Ziua 5) a unei doze de $75 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$. Insuficiența renală severă a crescut expunerea azacitidinei cu aproximativ 70% și 41% în urma administrării subcutanate a unei doze unice și, respectiv, repetate. Creșterea expunerii nu a fost corelată cu o incidență crescută a evenimentelor adverse.

O analiză farmacocinetică a populației în urma administrării unei doze de Onureg de 300 mg a evidențiat creșteri de 19%, 25% și 38% ale ASC plasmatice a azacitidinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($ClCr: \geq 60$ până la < 90 ml/min), moderată ($ClCr: \geq 30$ până la < 60 ml/min) și, respectiv, severă ($ClCr: < 30$ ml/min). Efectul insuficienței renale severe asupra Onureg a fost similar cu cel observat în cadrul studiului clinic menționat mai sus cu azacitidină injectabilă la pacienții cu insuficiență renală (o creștere a ASC de aproximativ 40%). Expunerea azacitidinei (ASC) după administrare orală este cu aproximativ 75% mai scăzută comparativ cu expunerea obținută în urma administrării s.c.; astfel, o creștere a expunerii de aproximativ 40% în urma administrării orale încă este considerată a fi sigură și tolerabilă. În consecință, nu se recomandă ajustări ale dozei de Onureg la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Rasă/etnie

Efectele rasei/etniei asupra farmacocineticii Onureg nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul unui studiu de 14 zile asupra toxicității la administrarea orală la câini, mortalitatea s-a înregistrat la doze de 8 și $16 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$. Doza maximă tolerată (DMT) a fost de $4 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$. Au fost observate pancitopenie corelată cu hipoplazie medulară, limfopenie, dilatarea glandelor/lumenului și necroză unicelulară în glandele mucoase ale intestinului subțire și gros și/sau vacuolizarea hepatocelulară centrilobulară la o doză sau toate dozele. La DMT, aceste rezultate au fost parțial sau complet rezolvate după 3 săptămâni. În urma administrării de azacitidină pe cale parenterală la intervale de doze asemănătoare, au fost observate evenimente de mortalitate și alte toxicități similare la nivelul organelor țintă la rozătoare, câini și maimuțe. Datele non-clinice din studiile de toxicitate după doze repetate de azacitidină nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Azacididina induce atât mutații genetice, cât și aberații cromozomiale în sistemele celulare bacteriene și mamifere *in vitro*. Potențialul carcinogen al azacididinei a fost evaluat la șoareci și șobolani.

Azacididina administrată intraperitoneal de 3 ori pe săptămână, timp de 52 săptămâni, a indus tumori ale sistemului hematopoietic la femelele de șoarece. La șoarecii cărora li s-a administrat azacididină intraperitoneal timp de 50 săptămâni a fost observată o incidență crescută a tumorilor sistemului limforeticular, plămânilor, glandei mamare și pielii. Un studiu privind carcinogenitatea la șobolani a evidențiat o incidență crescută a tumorilor testiculare.

Studiile de embriotoxicitate precoce la șoareci au relevat o frecvență de 44% a deceselor embrionului la nivel intrauterin (resorbție crescută) după o singură injecție intraperitoneală de azacididină, în timpul organogenezei. La șoarecii cărora li s-a administrat azacididină în momentul sau înaintea închiderii palatului dur, s-au înregistrat anomalii de dezvoltare ale creierului. La șobolani, administrarea de azacididină înaintea nidației nu a provocat reacții adverse, dar administrarea în timpul organogenezei a fost evident embriotoxică. Anomaliile fetale din timpul organogenezei la șobolani au inclus: anomalii ale sistemului nervos central (SNC) (exencefalie/encefalocel), anomalii ale membrilor (micromelie, equinovarus (picior strâmb), sindactilie, oligodactilie) și altele (microftalmie, micrognație, gastroschizis, edem și anomalii ale coastelor).

Administrarea azacididinei la șoareci masculi înaintea împerecherii cu femele netratate a provocat scăderea fertilității și pierderea puilor în timpul dezvoltării ulterioare embrionare și postnatale. Tratamentul șobolanilor masculi a provocat o scădere a greutății testiculelor și epididimului, un număr scăzut de spermatozoizi, o incidență scăzută a gestației la femele, creșterea numărului embrionilor anormali și un număr crescut de avorturi la femelele cu care aceștia s-au împerecheat (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E572)

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină silicifiată (E460, E551)

Învelișul comprimatelor filmate Onureg 200 mg

Opadry II roz ce conține:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Polietilenglicol/macrogol (E1521)

Triacetină (E1518)

Oxid roșu de fier (E172)

Învelișul comprimatelor filmate Onureg 300 mg

Opadry II brun ce conține:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Polietilenglicol/macrogol (E1521)

Triacetină (E1518)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere de aluminiu nailon (OPA)/clorură de polivinil (PVC) cu folie de aluminiu perforabilă prin apăsare.

Ambalaj cu 7 sau 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Onureg este un medicament citotoxic. Dacă pulberea din comprimatele filmate intră în contact cu pielea, aceasta trebuie imediat spălată bine cu apă și săpun. Dacă pulberea intră în contact cu membranele mucoase, zona afectată trebuie clătită bine cu apă din abundență.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Onureg 200 mg comprimate filmate
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg comprimate filmate
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 17 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onureg 200 mg comprimate filmate
azacitidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține azacitidină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
7 comprimate filmate
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați sau nu mestecați comprimatele.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic: manevrați cu grijă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1556/001 (Mărime ambalaj cu 7 comprimate filmate)
EU/1/21/1556/002 (Mărime ambalaj cu 14 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onureg 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onureg 300 mg comprimate filmate
azacitidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține azacitidină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
7 comprimate filmate
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

Nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați sau nu mestecați comprimatele.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Citotoxic: manevrați cu grijă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1556/003 (Mărime ambalaj cu 7 comprimate filmate)
EU/1/21/1556/004 (Mărime ambalaj cu 14 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onureg 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onureg 200 mg comprimate filmate
azacitidină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onureg 300 mg comprimate filmate
azacitidină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Onureg 200 mg comprimate filmate
Onureg 300 mg comprimate filmate
azacitidină

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Onureg și pentru ce se utilizează

Ce este Onureg

Onureg este un medicament anti-cancer care aparține unui grup de medicamente numite „anti-metaboliți”.

Onureg conține substanța activă „azacitidină”.

Pentru ce se utilizează Onureg

Onureg este utilizat în tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută (LMA). Aceasta este o formă de cancer care afectează măduva osoasă și care poate cauza probleme legate de producerea normală de celule ale sângelui.

Onureg este utilizat pentru menținerea controlului asupra bolii (remisiune, și anume momentul când boala este mai puțin severă sau nu este activă).

Cum acționează Onureg

Onureg acționează prin inhibarea creșterii celulelor canceroase. Azacitidina, substanța activă din Onureg, acționează prin modificarea modului în care celulele activează și dezactivează gene. De asemenea, aceasta reduce și producerea de material genetic nou (ARN și ADN). Se consideră că aceste efecte blochează creșterea celulelor canceroase în leucemie.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Onureg sau despre motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onureg

Nu luați Onureg

- dacă sunteți alergic la azacitidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Analize de sânge

Înainte să începeți tratamentul cu Onureg și în timpul tratamentului cu Onureg vi se vor efectua analize de sânge pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine și dacă ficatul sau rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător. Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se vor efectua analize de sânge.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Onureg:

- vânătăi sau sângerări - acestea se pot datora unui număr scăzut de celule sanguine numite „trombocite”;
- febră - aceasta se poate datora unei infecții, ca urmare a numărului scăzut de globule albe din sânge, care poate pune viața în pericol;
- diaree, vărsături sau greață (senzație de rău).

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza, să întrerupă tratamentul sau să oprească definitiv tratamentul cu Onureg. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru abordarea terapeutică a acestor simptome.

Copii și adolescenți

Utilizarea Onureg nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Onureg împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Onureg poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Onureg.

Sarcina, contracepția și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Bărbații nu trebuie să conceapă un copil în timp ce li se administrează tratament cu Onureg.

Sarcina

Nu luați Onureg în timpul sarcinii, deoarece acesta poate dăuna fătului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului.

Contracepția

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Onureg și până la 6 luni după încetarea tratamentului cu Onureg. Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Onureg și până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Onureg.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați Onureg, deoarece acesta poate dăuna copilului dumneavoastră.

Fertilitatea

Onureg poate afecta fertilitatea. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de utilizare.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit, slăbit sau să aveți dificultăți de concentrare. Dacă vi se întâmplă acest lucru sau manifestați orice alte reacții adverse, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Onureg conține lactoză.

Onureg conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Onureg conține sodiu.

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

3. Cum să luați Onureg

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Ce doză să luați

- Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate reduce doza la 200 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Onureg este administrat în cicluri de tratament de 28 zile.

- Puteți lua Onureg în fiecare zi pentru primele 14 zile din fiecare ciclu de 28 zile.
- Această perioadă este urmată de o perioadă de 14 zile fără tratament pentru restul ciclului.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Onureg să luați. Medicul dumneavoastră poate decide:

- să prelungească perioada de tratament peste 14 zile în fiecare ciclu de tratament
- să vă reducă doza sau să întrerupă temporar tratamentul
- să reducă perioada de tratament la 7 zile.

Luați întotdeauna Onureg exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie un medicament care ajută la reducerea grețurilor (senzației de rău) și a vărsăturilor. Luați acest medicament cu 30 minute înaintea fiecărui comprimat Onureg, în timpul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă este necesar să luați acest medicament pe o perioadă mai îndelungată.

Utilizarea acestui medicament

- Luați Onureg o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar plin cu apă.
- Pentru a vă asigura că luați doza corectă, nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați și nu mestecați comprimatele.
- Puteți lua acest medicament cu alimente sau între mese.

Dacă apar vărsăturile după ce ați luat un comprimat, nu luați o doză suplimentară în aceeași zi. În schimb, așteptați ziua următoare și luați atunci doza următoare obișnuită. Nu luați două doze în aceeași zi.

Dacă pulberea dintr-un comprimat rupt atinge pielea dumneavoastră, trebuie imediat să spălați bine zona afectată cu apă și săpun. Dacă pulberea intră în contact cu ochii, nasul sau gura dumneavoastră, clătiți bine zona afectată cu apă.

Dacă luați mai mult Onureg decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. Dacă este posibil, luați ambalajul medicamentului și prospectul acestuia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Onureg

Dacă uitați să luați Onureg la ora obișnuită, luați doza obișnuită cât mai curând posibil în aceeași zi și luați doza următoare la ora obișnuită în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat sau vărsat.

Dacă încetați să luați Onureg

Nu încetați să luați Onureg decât la indicația medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Onureg:

- vânătăi sau sângerări - acestea se pot datora unui număr scăzut de celule sanguine numite „trombocite”;
- febră - aceasta se poate datora unei infecții, ca urmare a numărului scăzut de globule albe din sânge, care poate pune viața în pericol;
- diaree, vărsături sau greață (senzație de rău).

Alte reacții adverse includ:**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- constipație
- durere de burtă
- infecții la nivelul nasului, sinusurilor și gâtului
- infecții pulmonare
- stări de oboseală sau slăbiciune
- pierderea poftei de mâncare
- dureri care afectează diferite părți ale corpului - acestea pot varia de la dureri acute la durere surdă
- rigiditate articulară
- dureri de spate.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- gripă
- infecții ale tractului urinar
- rinită alergică
- anxietate
- scădere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Onureg

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onureg

- Substanța activă este azacitidină. Fiecare comprimat filmat conține azacitidină fie 200 mg sau 300 mg.
- Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E572), manitol (E421) și celuloză microcristalină silicifiată (E460, E551).
- Învelișul comprimatului de 200 mg - Opadry II roz - conține: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, polietilenglicol/macrogol (E1521), triacetină (E1518) și oxid roșu de fier (E172). Vezi pct. 2 „Onureg conține sodiu”.
- Învelișul comprimatului de 300 mg – Opadry II brun - conține: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, polietilenglicol/macrogol (E1521), triacetină (E1518), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172) și oxid negru de fier (E172). Vezi pct. 2 „Onureg conține sodiu”.

Cum arată Onureg și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Onureg 200 mg sunt ovale, de culoare roz, inscripționate cu „200” pe una dintre fețe și „ONU” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate Onureg 300 mg sunt ovale, de culoare maro, inscripționate cu „300” pe una dintre fețe și „ONU” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere de aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 7 sau 14 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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