

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di azacitidina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 3,61 mg di lattosio (in forma di lattosio monoidrato).

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di azacitidina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,42 mg di lattosio (in forma di lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale e di colore rosa, di dimensioni 17,0 x 7,6 mm, con impresso "200" su un lato e "ONU" sull'altro.

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale e di colore marrone, di dimensioni 19,0 x 9,0 mm, con impresso "300" su un lato e "ONU" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onureg è indicato come terapia di mantenimento in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) che abbiano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) dopo terapia d'induzione associata o meno a trattamento di consolidamento e che non siano candidabili, o decidano di non sottoporsi, al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Onureg deve essere avviato e monitorato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego di medicinali chemioterapici.

I pazienti devono essere trattati con un antiemetico 30 minuti prima di ciascuna dose di Onureg per i primi 2 cicli di trattamento. Se non si manifestano nausea e vomito, dopo i primi 2 cicli è possibile omettere la profilassi antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg di azacitidina per via orale una volta al giorno. Ogni ciclo ripetuto prevede un periodo di trattamento di 14 giorni, seguito da un periodo senza trattamento di 14 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

Il trattamento con Onureg deve proseguire fino a quando non si rilevino più del 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo o fino a tossicità inaccettabile (vedere le indicazioni sulla modifica dello schema posologico in caso di recidiva di malattia).

Onureg non deve essere usato in modo intercambiabile con azacitidina iniettabile in considerazione delle differenze di esposizione, dose e schema posologico. Si raccomanda agli operatori sanitari di verificare il nome, la dose e la via di somministrazione del medicinale.

Indagini di laboratorio

Prima di iniziare la terapia deve essere effettuato un emocromo completo. Si raccomanda di eseguire un emocromo completo anche a settimane alterne per i primi 2 cicli (56 giorni), a settimane alterne per i 2 cicli successivi ad aggiustamenti della dose, e quindi a cadenza mensile, prima di iniziare i successivi cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Modifica dello schema posologico in caso di recidiva di LMA

In caso di recidiva di malattia, con il 5-15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo, oltre alla valutazione clinica si deve valutare l'estensione dello schema di somministrazione da 14 a 21 giorni di cicli ripetuti di 28 giorni. Il periodo di somministrazione non deve superare i 21 giorni in nessun periodo di 28 giorni. Il trattamento con Onureg deve essere sospeso se si osserva più del 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo o a discrezione del medico.

Aggiustamento della dose per reazioni avverse

Si raccomanda di seguire le linee guida di aggiustamento della dose per la gestione di reazioni avverse ematologiche e non ematologiche in base agli esiti degli esami clinici e di laboratorio (vedere Tabella 1).

Tabella 1. Aggiustamenti della dose per reazioni avverse ematologiche e non ematologiche

Criteri*	Azione raccomandata
<p>Neutropenia di grado 4 o neutropenia di grado 3 con febbre</p>	<p><u>Prima manifestazione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che i neutrofili ritornano al grado 2 o inferiore. • Ricorrere a cure di supporto, come il fattore stimolante le colonie di granulociti (GCSF), secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4). <p><u>Manifestazione in 2 cicli consecutivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla dose ridotta di 200 mg dopo che i neutrofili ritornano al grado 2 o inferiore. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg. • Ricorrere a cure di supporto come GCSF, secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4).
<p>Trombocitopenia di grado 4 o trombocitopenia di grado 3 con sanguinamento</p>	<p><u>Prima manifestazione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che le piastrine ritornano al grado 2 o inferiore. <p><u>Manifestazione in 2 cicli consecutivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla dose ridotta di 200 mg dopo che le piastrine ritornano al grado 2 o inferiore. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg.

Criteri*	Azione raccomandata
Nausea, vomito o diarrea di grado 3 o superiore	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che la tossicità ritorna al grado 1 o inferiore. • Ricorrere a cure di supporto come terapia antiemetica e trattare la diarrea all'insorgenza dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). • Se l'evento si ripresenta, interrompere l'assunzione della dose fino al ritorno al grado 1 o inferiore e ridurre la dose a 200 mg. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg.
Altri eventi non ematologici di grado 3 o superiore	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento con Onureg e fornire supporto medico in base alle raccomandazioni locali. Riprendere il ciclo di trattamento alla stessa dose una volta che la tossicità ritorna al grado 1 o inferiore. • Se la tossicità si ripresenta, interrompere l'assunzione di Onureg fino al ritorno al grado 1 o inferiore e ridurre la dose a 200 mg. • Se un paziente continua a manifestare la tossicità dopo la riduzione della dose, ridurre di 7 giorni la durata del trattamento. • Se la tossicità persiste o si ripresenta dopo la riduzione della dose e della durata di somministrazione, sospendere Onureg.

*Il grado 1 indica una gravità lieve, il grado 2 una gravità moderata, il grado 3 una gravità severa e il grado 4 un evento potenzialmente letale. I gradi di tossicità si basano sui *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute, Versione 4.3 (NCI-CTCAE v 4.3).

Dosi posticipate o saltate

Se si salta o non si assume all'orario abituale una dose di Onureg, la si deve assumere il prima possibile il giorno stesso. La successiva dose programmata deve essere poi assunta il giorno successivo all'ora abituale. Non si devono assumere due dosi nello stesso giorno.

Se una dose viene vomitata, non si deve assumere un'altra dose nello stesso giorno. Si deve invece seguire il normale orario di assunzione a partire dal giorno successivo.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Onureg può essere somministrato a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa senza alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale (BIL) \leq limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, oppure BIL da 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata ($BIL > da 1,5 a 3 \times ULN$) e severa ($BIL > 3 \times ULN$) si deve effettuare un monitoraggio più frequente per rilevare eventuali reazioni avverse e si deve modificare la dose in modo appropriato (vedere Tabella 1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onureg in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onureg è per uso orale.

Onureg può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Non devono essere divise, frantumate, sciolte o masticate (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità ematologica

Il trattamento con Onureg può essere associato a neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febbrile (per la frequenza vedere paragrafo 4.8). Per gestire le tossicità ematologiche può rendersi necessario interrompere, ridurre o sospendere il trattamento con Onureg. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. I pazienti con conta piastrinica bassa devono essere istruiti a riferire i primi segni o sintomi di sanguinamento. Per gestire infezioni/febbre è necessario fornire cure di supporto, come antibiotici e/o antipiretici, e GCSF in caso di neutropenia, in base alle caratteristiche del singolo paziente, alla risposta al trattamento e alle linee guida cliniche correnti (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2).

Tossicità gastrointestinale

Le tossicità gastrointestinali hanno rappresentato le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con Onureg (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono ricevere una profilassi antiemetica per i primi 2 cicli di trattamento con Onureg (vedere paragrafo 4.2). La diarrea deve essere trattata tempestivamente all'insorgenza dei sintomi. Per gestire le tossicità gastrointestinali può rendersi necessario interrompere, ridurre o sospendere il trattamento con Onureg (vedere paragrafo 4.2).

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento. Gli uomini devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Intolleranza al lattosio

Le compresse di Onureg contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici formali di interazione farmaco-farmaco con azacitidina.

In caso di somministrazione concomitante con altri agenti antineoplastici, si raccomandano cautela e monitoraggio poiché non si può escludere un effetto farmacodinamico antagonista, additivo o sinergico. Questi effetti possono dipendere dalla dose, dalla sequenza e dallo schema di somministrazione.

La somministrazione concomitante di Onureg con un inibitore della pompa protonica (omeprazolo) ha inciso minimamente sull'esposizione. Non è quindi necessario aggiustare la dose di Onureg quando lo si somministra in concomitanza con inibitori della pompa protonica o altri agenti che modificano il pH.

Uno studio *in vitro* sull'uso di azacitidina in sezioni di fegato umano ha indicato che azacitidina non è metabolizzata dalle isoforme del citocromo P450 (CYP). Eventuali interazioni con induttori o inibitori del CYP sono pertanto ritenute improbabili (vedere paragrafo 5.2).

Sono improbabili effetti clinicamente rilevanti di azacitidina sul metabolismo dei substrati del citocromo P450 sia in senso inibitorio sia induttivo (vedere paragrafo 5.2). Non si attendono interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti quando Onureg viene somministrato in concomitanza con substrati di P-glicoproteina (P-gp), proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), trasportatori di anioni organici (OAT) OAT1 e OAT3, polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) OATP1B1 e OATP1B3, o trasportatore di cationi organici (OCT) OCT2.

Azacitidina non è un substrato della P-gp, quindi non si prevede una sua interazione con induttori o inibitori della P-gp.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento. Gli uomini devono essere avvisati in merito alla necessità di non procreare mentre ricevono il trattamento e devono fare uso di contraccettivi efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Onureg in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi condotti su topi e ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi sugli animali e del suo meccanismo di azione, Onureg non è raccomandato durante la gravidanza (specialmente nel primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità) e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Per ogni caso specifico, i vantaggi del trattamento devono essere valutati in rapporto al possibile rischio per il feto. Se una paziente o la partner di un paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di Onureg, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se azacitidina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle reazioni avverse potenzialmente gravi a carico del bambino allattato, l'allattamento con latte materno è controindicato durante la terapia con Onureg (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi agli effetti di azacitidina sulla fertilità. Negli animali sono stati documentati effetti avversi sulla fertilità maschile con azacitidina (vedere paragrafo 5.3). I pazienti che desiderano procreare devono essere invitati a richiedere una consulenza sulla salute riproduttiva e sulla crioconservazione dell'ovulo o dello sperma prima di iniziare il trattamento con Onureg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onureg altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Con l'uso di Onureg è stata riferita stanchezza. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di guida di veicoli o uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono nausea (64,8%), vomito (59,7%), diarrea (50,4%), neutropenia (44,5%), stanchezza/astenia (44,1%)⁵, stipsi (38,6%), trombocitopenia (33,5%), dolore addominale (21,6%)⁴, infezione delle vie respiratorie (17%)², artralgia (13,6%), appetito ridotto (12,7%), neutropenia febbrile (11,9%), dolore dorsale (11,9%), leucopenia (10,6%), dolore a un arto (10,6%) e infezione polmonare (10,2%)¹.

Le reazioni avverse gravi hanno interessato il 16,1% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state neutropenia febbrile (6,8%) e infezione polmonare (5,1%)¹.

La sospensione permanente del trattamento con Onureg per una reazione avversa ha riguardato il 6,8% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno richiesto la sospensione permanente del trattamento sono state nausea (2,1%), diarrea (1,7%) e vomito (1,3%).

Le interruzioni della somministrazione per una reazione avversa hanno riguardato il 36,4% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse che hanno richiesto l'interruzione della somministrazione hanno incluso neutropenia (19,9%), trombocitopenia (8,5%), nausea (5,5%), diarrea (4,2%), vomito (3,8%), infezione polmonare (3,4%)¹, leucopenia (2,5%), neutropenia febbrile (2,1%) e dolore addominale (2,1%)⁴.

Le riduzioni della dose per una reazione avversa hanno riguardato il 14% dei pazienti trattati con Onureg. Le reazioni avverse che hanno imposto la riduzione della dose hanno incluso neutropenia (5,5%), diarrea (3,4%), trombocitopenia (1,7%) e nausea (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono presentate le categorie di frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate nello studio *pivotal* di fase III con Onureg. In totale hanno ricevuto Onureg 236 pazienti. La durata mediana del trattamento è stata di 11,6 mesi (range: da 0,5 a 74,3 mesi) nel braccio Onureg.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente secondo la frequenza più elevata osservata.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate in pazienti con LMA sottoposti a terapia di mantenimento con Onureg

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi ^a
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Infezione polmonare ^{1,6} , infezione delle vie respiratorie ² Comune Influenza, infezione delle vie urinarie ³ , bronchite, rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Neutropenia, trombocitopenia ⁶ , neutropenia febbrile ⁶ , leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi^a
Disturbi psichiatrici	<u>Comune</u> Ansia
Patologie gastrointestinali	<u>Molto comune</u> Nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore addominale ⁴
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto comune</u> Artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> Stanchezza/astenia ⁵
Esami diagnostici	<u>Comune</u> Peso diminuito

^aTutti eventi avversi (AE) che hanno interessato almeno il 5,0% dei pazienti del braccio Onureg e hanno avuto una frequenza superiore almeno del 2,0% rispetto al braccio placebo.

¹I termini raggruppati includono infezione polmonare, aspergilloso broncopolmonare, infezione ai polmoni, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, polmonite atipica, polmonite batterica e polmonite micotica.

²I termini raggruppati includono infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie respiratorie e infezione virale delle vie respiratorie.

³I termini raggruppati includono infezione delle vie urinarie, infezione batterica delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie da *Escherichia* e cistite.

⁴I termini raggruppati includono dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale e dolore gastrointestinale.

⁵I termini raggruppati includono stanchezza e astenia.

⁶Reazioni avverse che in almeno un caso sono state ritenute potenzialmente letali (se l'esito della reazione è stato il decesso, viene incluso tra i casi di decesso).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità ematologica

Casi nuovi o peggioramento di neutropenia (41,1%), trombocitopenia (22,5%) o neutropenia febbrile (11,4%) di grado 3 o superiore sono state reazioni avverse comunemente riportate in pazienti trattati con Onureg. La prima manifestazione di neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febbrile di grado 3 o 4 si è verificata nei primi 2 cicli rispettivamente nel 19,9%, 10,6% e 1,7% dei pazienti trattati con Onureg. Per le linee guida di monitoraggio e gestione, vedere paragrafo 4.2.

Tossicità gastrointestinale

Le tossicità gastrointestinali hanno rappresentato le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con Onureg. In pazienti trattati con Onureg sono stati riferiti nausea (64,8%), vomito (59,7%) e diarrea (50,4%). Diarrea di grado 3 o superiore ha riguardato il 5,1% dei pazienti, mentre vomito e nausea di grado 3 o superiore hanno riguardato rispettivamente il 3,0% e il 2,5% dei pazienti trattati con Onureg. La prima manifestazione di nausea, vomito o diarrea di grado 3 o 4 si è verificata nei primi 2 cicli rispettivamente nell'1,7%, 3,0% e 1,3% dei pazienti trattati con Onureg. Per le linee guida di monitoraggio e gestione, vedere paragrafo 4.2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio dell'emocromo e gli si deve fornire una terapia di supporto, secondo necessità e in base alle raccomandazioni locali. Non è noto alcun antidoto specifico contro il sovradosaggio con Onureg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC07

Meccanismo d'azione

Azacitidina è un inibitore della DNA metiltransferasi e un modificatore epigenetico. Azacitidina viene incorporata nel DNA e nell'RNA in seguito a captazione cellulare e biotrasformazione enzimatica in trifosfati nucleotidici. L'incorporazione di azacitidina nel DNA delle cellule di LMA modifica le vie epigenetiche attraverso l'inibizione delle DNA metiltransferasi e la riduzione della metilazione del DNA. Ciò provoca l'alterazione dell'espressione genica, compresa la riespressione di geni che regolano la soppressione tumorale, le vie immunitarie, il ciclo cellulare e il differenziamento cellulare. L'incorporazione di azacitidina nell'RNA delle cellule di LMA inibisce la RNA metiltransferasi, riduce la metilazione dell'RNA, riduce la stabilità dell'RNA e riduce la sintesi proteica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Onureg sono state analizzate in uno studio di fase III multicentrico, controllato con placebo, QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), con disegno randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che ha valutato l'uso di Onureg rispetto al placebo come terapia di mantenimento in pazienti con LMA. Sono stati arruolati pazienti con LMA *de novo*, LMA secondaria a diagnosi precedente di sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia mielomonocitica cronica (LMMC); i pazienti avevano un'età ≥ 55 anni e avevano conseguito una prima remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo (CRi) entro 4 mesi (+/- 7 giorni) dalla chemioterapia di induzione intensiva associata o meno a terapia di consolidamento. Al momento della randomizzazione i pazienti non erano candidabili all'HSCT, anche per mancanza di un donatore oppure per rifiuto di sottoporsi a HSCT.

I pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto la migliore terapia di supporto ritenuta necessaria dallo sperimentatore. La migliore terapia di supporto includeva, a titolo esemplificativo e non esaustivo, trattamento con trasfusioni di emazie (RBC), trasfusioni di piastrine, utilizzo di un agente stimolante l'eritropoiesi, terapia antibiotica, antivirale e/o antimicotica, GCSF, terapia antiemetica e supporto nutrizionale.

I pazienti che hanno conseguito una CR/CRi dopo aver completato una terapia d'induzione intensiva associata o meno a consolidamento hanno ricevuto Onureg 300 mg (N = 236) o placebo (N = 233) una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 di ciascun ciclo da 28 giorni. In caso di recidiva di malattia (dal 5% al 15% di blasti nel sangue periferico o nel midollo osseo), lo schema di somministrazione è stato prolungato a 21 giorni di cicli di trattamento ripetuti di 28 giorni a discrezione del medico. Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia (più del 15% di blasti osservati nel sangue periferico o nel midollo osseo) o fino a tossicità inaccettabile.

Un totale di 472 pazienti è stato randomizzato in rapporto di 1:1 nel braccio trattato con Onureg e nel braccio placebo. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale per la popolazione di pazienti con LMA sono risultate equilibrate tra i due bracci di trattamento, come mostrato in Tabella 3. La durata mediana del trattamento è stata di 11,6 mesi (range: da 0,5 a 74,3 mesi) per il braccio Onureg *versus* 5,7 mesi (range: da 0,7 a 68,5 mesi) per il braccio placebo. In un totale di 51 pazienti (21%) trattati con Onureg e di 40 pazienti (17%) trattati con placebo lo schema di somministrazione è stato aumentato a 300 mg al giorno per 21 giorni a causa di una recidiva di LMA.

Dei 469 pazienti inclusi nello studio di fase III che hanno ricevuto il trattamento, il 61% (285/469) aveva almeno 65 anni e l'11% (51/469) aveva almeno 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia di Onureg tra questi pazienti e i pazienti più giovani.

Tabella 3. Dati demografici e caratteristiche della malattia al basale nello studio CC-486-AML-001

Parametro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Età (anni)		
Mediana (valore minimo, valore massimo)	68,0 (55-86)	68,0 (55-82)
Fascia d'età, n (%)		
< 65 anni	66 (27,7)	68 (29,1)
da ≥ 65 anni a < 75 anni	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 anni	28 (11,8)	24 (10,3)
Sesso, n (%)		
Maschi	118 (49,6)	127 (54,3)
Femmine	120 (50,4)	107 (45,7)
Razza, n (%)		
Caucasici	216 (90,8)	197 (84,2)
Neri o afroamericani	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiatici	6 (2,5)	20 (8,5)
Altro	12 (5,0)	11 (4,7)
Dato non acquisito o non riferito	2 (0,8)	0 (0)
Performance status 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)
Categoria di rischio citogenetico alla diagnosi, n (%)		
Rischio intermedio ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Rischio sfavorevole ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Classificazione iniziale della LMA, n (%)		
LMA con anomalie genetiche ricorrenti	39 (16,4)	46 (19,7)
LMA con alterazioni correlate a mielodisplasia	49 (20,6)	42 (17,9)
Neoplasie mieloidi correlate a terapia	2 (0,8)	0 (0)
LMA non altrimenti specificata	148 (62,2)	145 (62,0)
Dato mancante	0 (0)	1 (0,4)
Tipo di LMA, n (%)		
Primaria (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secondaria	25 (10,5)	18 (7,7)
Stato della malattia minima residua (MRD) alla randomizzazione³, n (%)		
Negativo	133 (55,9)	111 (47,4)
Positivo	103 (43,3)	116 (49,6)
Dato mancante	2 (0,8)	7 (3,0)

LMA = leucemia mieloide acuta; SMD = sindrome mielodisplastica; LMMC = leucemia mielomonocitica cronica; ECOG = Eastern cooperative oncology group; CR = remissione morfologica completa; CRi = CR morfologica con recupero incompleto dell'emocromo.

¹Con "rischio intermedio" si è definita una condizione citogenetica normale di +8, t(9;11), o di altro tipo non definito.

²Con “rischio sfavorevole” si è definita una condizione complessa (≥ 3 anomalie): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 – non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); o t(9;22). Fonte per la definizione di rischio intermedio e sfavorevole: linee guida per la pratica clinica in oncologia per la LMA di National comprehensive cancer network.

³Lo stato di MRD nel midollo osseo è stato misurato durante il periodo di screening mediante saggio di citometria di flusso a un livello di sensibilità dello 0,1%.

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto la terapia di consolidamento dopo la terapia d’induzione sia nel braccio trattato con Onureg (78%) sia nel braccio placebo (82%); più del 90% di questi pazienti in ciascun braccio di trattamento ha ricevuto 1 o 2 cicli di terapia di consolidamento dopo la terapia d’induzione (Tabella 4).

Tabella 4. Terapia di consolidamento nello studio CC-486-AML-001

Parametro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Ricevuta terapia di consolidamento dopo induzione		
Sì, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciclo, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cicli, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cicli, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
No, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Stato di CR/CRi alla randomizzazione		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Non in CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Dato mancante, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = remissione completa; CRi = CR morfologica con recupero incompleto dell’emocromo.

^aQuesti pazienti al basale presentavano meno del 5% di blasti midollari e sia ANC < 1 x 10⁹ sia conta piastrinica < 100 x 10⁹.

L’efficacia di Onureg in pazienti adulti con LMA è stata stabilita sulla base della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da recidiva (RFS).

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio CC-486-AML-001 (popolazione ITT)

Endpoint	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Sopravvivenza globale		
Eventi di OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
OS mediana, mesi (IC al 95%)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Rapporto di rischio (HR) (IC al 95%) Valore p	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Sopravvivenza libera da recidiva		
Eventi, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
RFS mediana mesi (IC al 95%)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Rapporto di rischio (HR) (IC al 95%) Valore p	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tempo alla recidiva		
Recidivati, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Tempo mediano alla recidiva, mesi (IC al 95%)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

Endpoint	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Tempo alla interruzione del trattamento		
Trattamento interrotto, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Tempo mediano alla interruzione del trattamento, mesi (IC al 95%)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Trattamento interrotto – recidiva di malattia, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IC = intervallo di confidenza.

Le analisi prespecificate di sottogruppi di OS e RFS hanno evidenziato un effetto costante del trattamento con Onureg nei diversi sottogruppi demografici e correlati alla malattia, compresi quelli del rischio citogenetico basale, del numero di precedenti cicli di consolidamento ricevuti e dello stato di CR/CRi.

Le curve di Kaplan-Meier illustrano i risultati di OS (vedere Figura 1) e RFS (vedere Figura 2).

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale: Onureg versus placebo (popolazione ITT)

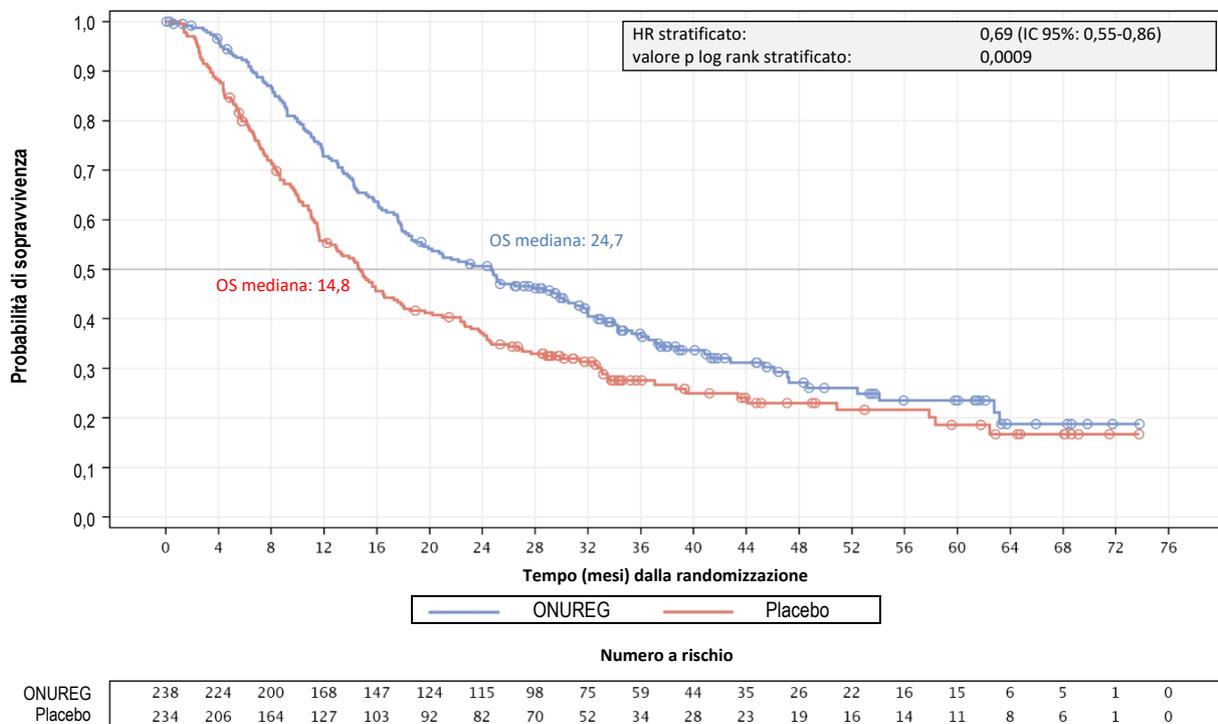
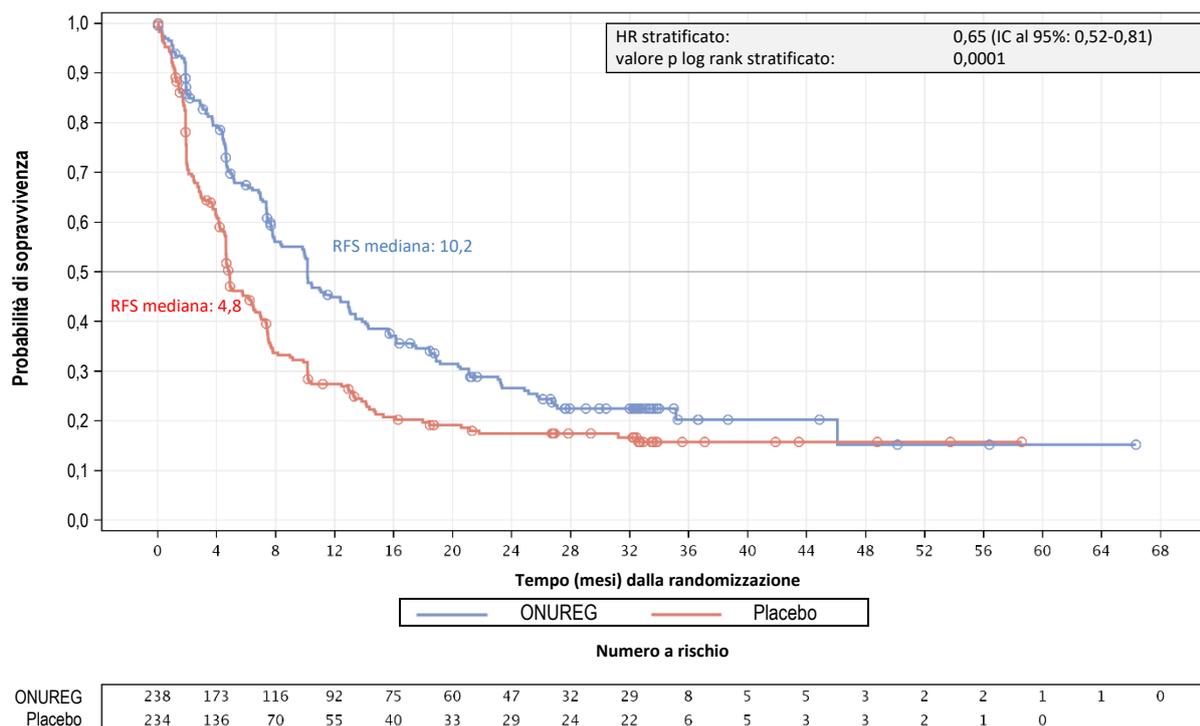


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da recidiva: Onureg versus placebo (popolazione ITT)



Nei pazienti in cui lo schema posologico è stato aumentato a 300 mg per 21 giorni per recidiva di malattia, la OS mediana (22,8 mesi per Onureg e 146 mesi per placebo) e la RFS mediana (7,4 mesi per Onureg e 4,6 mesi per placebo) sono risultate sovrapponibili ai risultati complessivi dello studio.

Onureg ha dimostrato di determinare un effetto del trattamento favorevole per la OS rispetto al placebo sia nei pazienti malattia minima residua (MRD)-positivi sia nei pazienti MRD-negativi. L'effetto del trattamento sulla OS è risultato più pronunciato tra i pazienti MRD-positivi (HR = 0,69; IC al 95%: 0,51; 0,93) rispetto ai pazienti MRD-negativi (HR = 0,81; IC al 95%: 0,59; 1,12).

Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL)

La HRQoL è stata valutata utilizzando la scala *Functional assessment of chronic illness therapy* relativa alla stanchezza (scala FACIT-fatigue), il *Five dimensions three levels (EQ-5D-3L) health utility index* e la scala analogica visiva (VAS). Al basale, i pazienti presentavano un basso livello di stanchezza e un buon livello di HRQoL che erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli della popolazione generale di età simile. Questo livello di HRQoL si è mantenuto nel tempo con Onureg, rispetto al basale e rispetto al placebo. Sia il tempo al deterioramento definitivo sia la percentuale di pazienti che hanno manifestato un deterioramento clinicamente significativo sono risultati simili tra i pazienti trattati con Onureg e quelli che hanno ricevuto placebo. Complessivamente, i risultati dimostrano che la HRQoL è stata simile tra il braccio Onureg e il braccio placebo e che non si è verificato un deterioramento clinicamente significativo nel corso del tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esposizione è stata generalmente lineare, con aumenti proporzionali alla dose dell'esposizione sistemica; è stata osservata un'elevata variabilità intersoggetto. La media geometrica (coefficiente di variazione [CV%]) dei valori di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e area sotto la curva (AUC) dopo somministrazione orale di una singola dose di 300 mg è stata rispettivamente di 145,1 ng/mL (63,7) e 241,6 ng h/mL (64,5). La somministrazione di più dosi allo schema posologico raccomandato non ha determinato un accumulo del farmaco. L'assorbimento di azacitidina è stato rapido, con un T_{max} mediano di 1 ora post-dose. La biodisponibilità orale media rispetto alla somministrazione per via sottocutanea (s.c.) è stata dell'11% circa.

Effetto del cibo

L'effetto del cibo sull'esposizione di Onureg è risultato minimo. Onureg può pertanto essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, la media geometrica del volume di distribuzione apparente è stata di 12,6 L/kg per una persona del peso di 70 kg. Il legame di azacitidina con le proteine plasmatiche era compreso tra il 6 e il 12%.

Biotrasformazione

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata da citidina deaminasi.

Eliminazione

La media geometrica della clearance apparente è stata di 1242 L/ora e la media geometrica dell'emivita è stata di circa 0,5 ore. Dopo somministrazione endovenosa di ¹⁴C-azacitidina a 5 pazienti oncologici, l'escrezione urinaria cumulativa è stata pari all'85% della dose radioattiva. L'escrezione fecale ha rappresentato meno dell'1% della radioattività somministrata nell'arco di 3 giorni. L'escrezione media della radioattività nelle urine dopo somministrazione sottocutanea di ¹⁴C-azacitidina è stata del 50%. La quantità di azacitidina non modificata rinvenuta nelle urine rispetto alla dose è stata meno del 2% dopo somministrazione sottocutanea (s.c.) o orale. L'escrezione fecale dopo somministrazione orale non è stata misurata.

Effetti farmacodinamici

In uno studio di fase I/II, l'effetto epigenetico di regolazione di azacitidina sulla riduzione complessiva della metilazione del DNA nel sangue è stato mantenuto con l'esposizione prolungata a 300 mg/die somministrati per 14 o 21 giorni di un ciclo di 28 giorni in pazienti con neoplasie mieloidi, compresa LMA. È stata osservata una correlazione positiva tra esposizione plasmatica di azacitidina ed effetto farmacodinamico di riduzione della metilazione complessiva del DNA nel sangue.

Popolazioni particolari

Anziani

In un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione condotta su 286 pazienti con LMA, l'età (da 46 a 93 anni) non è risultata avere effetti clinicamente rilevanti sulla PK di Onureg. Non è pertanto necessario aggiustare la dose di Onureg in base all'età del paziente.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che la compromissione epatica influenzi la PK in misura clinicamente rilevante poiché azacitidina subisce idrolisi spontanea e deaminazione mediata da citidina deaminasi. Da un'analisi di PK di popolazione è emerso che i parametri AST (da 8 a 155 U/L), ALT (da 5 a 185 U/L) e compromissione epatica lieve (BIL ≤ ULN e AST > ULN, o BIL da 1 a 1,5 × ULN e qualsiasi valore di AST) non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla PK di azacitidina. Gli effetti di una compromissione epatica da moderata a severa (BIL > 1,5 × ULN e qualsiasi valore di AST) sulla PK di azacitidina non sono noti.

Compromissione renale

Nei pazienti oncologici, è stata confrontata la PK di azacitidina in 6 pazienti con funzione renale nella norma (CLcr > 80 mL/min) e in 6 pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 mL/min) dopo somministrazione giornaliera di dosi sottocutanee (giorni da 1 a 5) di 75 mg/m²/die. La compromissione renale severa ha aumentato l'esposizione di azacitidina del 70% circa dopo somministrazione sottocutanea singola e del 41% dopo somministrazioni sottocutanee multiple. L'aumento dell'esposizione non è stato associato a un aumento degli eventi avversi.

Da un'analisi di PK di popolazione condotta dopo la somministrazione di una dose Onureg di 300 mg è emerso che i pazienti con compromissione renale lieve (CLCr: da ≥ 60 a < 90 mL/min), moderata (CLCr: da ≥ 30 a < 60 mL/min) e severa (CLCr: < 30 mL/min) hanno avuto aumenti della AUC plasmatica di azacitidina rispettivamente del 19%, 25% e 38%. L'effetto della compromissione renale severa su Onureg è stato simile a quello emerso nel sopraccitato studio sulla compromissione renale con azacitidina iniettabile (aumento $\sim 40\%$ della AUC). L'esposizione di azacitidina (AUC) dopo somministrazione orale è inferiore del 75% circa rispetto all'esposizione che si ottiene dopo somministrazione s.c.; un aumento dell'esposizione del 40% circa dopo somministrazione orale è pertanto da ritenersi sicuro e tollerabile. Non è quindi raccomandato alcun aggiustamento della dose di Onureg in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa.

Razza/etnia

Gli effetti di razza/etnia sulla PK di Onureg non sono noti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità orale della durata di 14 giorni sui cani, è stata osservata mortalità a dosi di 8 e 16 mg/m²/die. La dose massima tollerata (MTD) è stata di 4 mg/m²/die. A una o tutte le dosi, sono stati osservati pancitopenia associata a ipoplasia midollare, deplezione linfoide, dilatazione di ghiandole/lumi e necrosi a cellule singole nelle cripte delle mucose dell'intestino tenue e crasso e/o vacuolizzazione epatocellulare centrolobulare. Alla MTD, queste anomalie sono risultate risolte parzialmente o totalmente dopo 3 settimane. Dopo somministrazioni parenterali di azacitidina a intervalli di dose analoghi, si sono osservate mortalità e tossicità a carico degli organi bersaglio simili in roditori, cani e scimmie. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute con azacitidina.

Azacitidina induce sia mutazioni geniche sia aberrazioni cromosomiche in cellule batteriche e di mammiferi *in vitro*. La potenziale carcinogenicità di azacitidina è stata valutata in topi e ratti. Azacitidina ha indotto tumori del sistema ematopoietico in topi femmina dopo somministrazione per via intraperitoneale 3 volte alla settimana per 52 settimane. Un aumento dell'incidenza di tumori del sistema linforeticolare, del polmone, della ghiandola mammaria e della cute è stato osservato in topi trattati con azacitidina somministrata per via intraperitoneale per 50 settimane. Uno studio di tumorigenicità in ratti ha rivelato un aumento dell'incidenza di tumori del testicolo.

Gli studi di embriotossicità precoce nei topi hanno mostrato una frequenza del 44% di morti intrauterine embrionali (aumentato riassorbimento) dopo una singola iniezione intraperitoneale di azacitidina durante l'organogenesi. Nei topi trattati con azacitidina in concomitanza o prima della chiusura del palato duro sono state riscontrate anomalie di sviluppo cerebrale. Nei ratti, azacitidina non ha causato reazioni avverse se somministrata prima dell'impianto, ma è risultata chiaramente embriotossica se somministrata durante l'organogenesi. Le anomalie fetali durante l'organogenesi nei ratti hanno incluso anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) (esencefalia/encefalocele), anomalie a carico degli arti (micromelia, piede torto, sindattilia, oligodattilia) e altre (microftalmia, micrognazia, gastroschisi, edema e anomalie costali).

La somministrazione di azacitidina a topi maschi prima dell'accoppiamento con topi femmina non trattati ha causato una riduzione della fertilità e perdita della prole durante il successivo sviluppo embrionale e postnatale. Il trattamento di ratti maschi ha indotto una riduzione del peso dei testicoli e degli epididimi, riduzione della conta spermatica, riduzione della frequenza delle gravidanze, aumento del numero di embrioni anormali e aumento delle perdite di embrioni nelle femmine accoppiate (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato (E572)
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina silicizzata (E460, E551)

Rivestimento della compressa di Onureg 200 mg

Opadry II rosa contenente:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Polietilenglicole/macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento della compressa di Onureg 300 mg

Opadry II marrone contenente:

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Polietilenglicole/macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister di nylon (OPA)/polivinilcloruro (PVC)/alluminio con lamina in alluminio perforabile.

Confezione da 7 o 14 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Onureg è un medicinale citotossico. In caso di contatto della polvere delle compresse rivestite con film con la cute, lavare subito accuratamente con acqua e sapone l'area interessata. In caso di contatto della polvere con le membrane mucose, sciacquare accuratamente con acqua l'area interessata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Onureg 200 mg compresse rivestite con film
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg compresse rivestite con film
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onureg 200 mg compresse rivestite con film
azacitidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di azacitidina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

Non dividere, frammentare, sciogliere o masticare le compresse.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: manipolare con attenzione.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1556/001 (Confezione da 7 compresse rivestite con film)
EU/1/21/1556/002 (Confezione da 14 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onureg 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onureg 300 mg compresse rivestite con film
azacitidina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di azacitidina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

Non dividere, frammentare, sciogliere o masticare le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: manipolare con attenzione.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1556/003 (Confezione da 7 compresse rivestite con film)
EU/1/21/1556/004 (Confezione da 14 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onureg 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onureg 200 mg compresse
azacitidina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onureg 300 mg compresse
azacitidina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Onureg 200 mg compresse rivestite con film

Onureg 300 mg compresse rivestite con film

azacitidina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Onureg e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onureg
3. Come prendere Onureg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onureg
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Onureg e a cosa serve

Cos'è Onureg

Onureg è un medicinale antitumorale che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antimetaboliti. Onureg contiene il principio attivo azacitidina.

A cosa serve Onureg

Onureg è utilizzato per trattare adulti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA). Si tratta di una forma di tumore che colpisce il midollo osseo e che può causare problemi alla normale produzione di cellule del sangue.

Onureg è utilizzato per tenere sotto controllo la malattia (remissione, quando la malattia è meno grave o non attiva).

Come agisce Onureg

Onureg agisce impedendo alle cellule del tumore di crescere. Azacitidina, il principio attivo contenuto in Onureg, agisce alterando il modo in cui la cellula attiva e disattiva i geni. Riduce inoltre la produzione di nuovo materiale genetico (RNA e DNA). Si ritiene che questi effetti blocchino la crescita delle cellule tumorali in presenza di leucemia.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha qualsiasi domanda riguardo al modo in cui agisce Onureg o al motivo per cui le è stato prescritto.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onureg

Non prenda Onureg

- se è allergico ad azacitidina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Esami del sangue

Prima e durante il trattamento con Onureg sarà sottoposto a esami del sangue per verificare se ha un numero sufficiente di cellule del sangue e se il fegato e i reni funzionano normalmente. Sarà il medico a stabilire con quale frequenza eseguire gli esami del sangue.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante il trattamento con Onureg:

- lividi o sanguinamento – che potrebbero essere dovuti a un basso numero delle cellule del sangue chiamate piastrine;
- febbre – che potrebbe essere dovuta a un'infezione causata dal numero ridotto di globuli bianchi, che può essere rischiosa per la vita;
- diarrea, vomito o nausea (sensazione di malessere).

Il medico potrebbe dover modificare la dose, sospendere il trattamento o interrompere definitivamente il trattamento con Onureg. Il medico potrebbe prescrivere altri medicinali per gestire questi sintomi.

Bambini e adolescenti

Onureg non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Onureg

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Onureg può influire sulle modalità di azione di altri medicinali. Altri medicinali possono, a loro volta, influire sulle modalità d'azione di Onureg.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Mentre ricevono il trattamento con Onureg, gli uomini non devono procreare.

Gravidanza

Non usi Onureg durante la gravidanza, perché può essere nocivo per il bambino. Informi immediatamente il medico se dovesse iniziare una gravidanza durante il trattamento con Onureg.

Contracezione

Se è una donna in età fertile deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Onureg e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Onureg. Gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace mentre assumono Onureg e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Onureg.

Il medico discuterà con lei del metodo contraccettivo più idoneo da usare.

Allattamento

Non allatti al seno mentre assume Onureg perché può essere nocivo per il bambino.

Fertilità

Onureg può influire sulla capacità di avere figli. Chiedi consiglio al medico prima di utilizzarlo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari o attrezzi

Potrebbe sentirsi stanco, debole o avere difficoltà a concentrarsi. Se ciò dovesse succedere o se dovesse manifestare altri effetti indesiderati, non guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari.

Onureg contiene lattosio

Onureg contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Onureg contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Onureg

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto Onureg prendere

- La dose raccomandata è di 300 mg, da assumere per via orale una volta al giorno.
- Il medico potrebbe ridurre la dose a 200 mg una volta al giorno.

Onureg viene somministrato in cicli di trattamento di 28 giorni.

- Deve prendere Onureg ogni giorno per i primi 14 giorni di ogni ciclo di 28 giorni.
- Dovrà poi osservare un periodo di sospensione del trattamento di 14 giorni per il resto del ciclo.

Sarà il medico a dirle quale dose di Onureg assumere. Il medico potrebbe decidere di:

- prolungare il periodo di trattamento oltre i 14 giorni in ogni ciclo di trattamento
- ridurre la dose o interrompere temporaneamente il trattamento
- ridurre la durata del trattamento a 7 giorni.

Assuma sempre Onureg secondo la prescrizione del medico.

Il medico le prescriverà un medicinale che aiuta a ridurre nausea (sensazione di malessere) e vomito. Prenda il medicinale 30 minuti prima di ogni compressa di Onureg, durante il primo e il secondo ciclo di trattamento. Il medico le dirà se dovrà assumerlo per un periodo più prolungato, se necessario.

Assunzione di questo medicinale

- Prenda Onureg una volta al giorno, ogni giorno alla stessa ora.
- Ingerisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua.
- Per accertarsi di assumere la dose giusta, non rompa, frantumi, sciolga né mastichi le compresse.
- Può assumere il medicinale con il cibo o tra un pasto e l'altro.

Se vomita dopo aver preso una compressa, non ne prenda un'altra nello stesso giorno. Attenda invece il giorno successivo e prenda la successiva dose programmata. Non assuma due dosi nello stesso giorno.

Se la polvere di una compressa rotta tocca la pelle, lavi immediatamente e accuratamente la pelle con acqua e sapone. Se la polvere entra negli occhi, nel naso o nella bocca, risciacqui bene l'area interessata con acqua.

Se prende più Onureg di quanto deve

Se prende più compresse di quante deve, contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Se possibile, porti con sé la confezione del medicinale e il presente foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Onureg

Se dimentica di prendere Onureg alla solita ora, prenda la dose abituale non appena se ne ricorda il giorno stesso e prenda la dose successiva all'ora abituale il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa o la sua espulsione in caso di vomito.

Se interrompe il trattamento con Onureg

Non smetta di prendere Onureg a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante il trattamento con Onureg:

- lividi o sanguinamento – che potrebbero essere dovuti a un basso numero delle cellule del sangue chiamate piastrine;
- febbre – che potrebbe essere dovuta a un'infezione causata dal numero ridotto di globuli bianchi, che può essere rischiosa per la vita;
- diarrea, vomito o nausea (sensazione di malessere).

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- stitichezza
- dolore al ventre
- infezione di naso, seni nasali e gola
- infezione dei polmoni
- sensazione di stanchezza o di debolezza
- perdita dell'appetito
- dolore che interessa diverse parti del corpo e che può essere da acuto a sordo
- rigidità delle articolazioni
- mal di schiena.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- influenza
- infezione delle vie urinarie
- febbre da fieno
- ansia
- perdita di peso.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Onureg

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onureg

- Il principio attivo è azacitidina. Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg o 300 mg di azacitidina.
- Gli altri componenti sono croscarmellosa sodica (E468), magnesio stearato (E572), mannitolo (E421) e cellulosa microcristallina silicizzata (E460, E551).
- Il rivestimento delle compresse da 200 mg – Opadry II rosa – contiene: ipromellosa (E464), diossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, polietilenglicole/macrogol (E1521), triacetina (E1518) e ossido di ferro rosso (E172). Vedere paragrafo 2 “Onureg contiene sodio”.
- Il rivestimento delle compresse da 300 mg – Opadry II marrone – contiene: ipromellosa (E464), diossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, polietilenglicole/macrogol (E1521), triacetina (E1518), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), e ossido di ferro nero (E172). Vedere paragrafo 2 “Onureg contiene sodio”.

Descrizione dell’aspetto di Onureg e contenuto della confezione

Onureg 200 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale e di colore rosa, con impresso “200” su un lato e “ONU” sull’altro lato.

Onureg 300 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale e di colore marrone, con impresso “300” su un lato e “ONU” sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister con lamina di alluminio.

Ogni confezione contiene 7 o 14 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.