

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de azacitidina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 3,61 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de azacitidina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 5,42 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, com forma oval, com tamanho de 17,0 mm × 7,6 mm, gravado com “200” num lado do comprimido e com “ONU” no outro lado do comprimido.

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película castanho, com forma oval, com tamanho de 19,0 mm × 9,0 mm, gravado com “300” num lado do comprimido e com “ONU” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onureg é indicado como terapêutica de manutenção em doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) que alcançaram remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta do hemograma (RCi) após terapêutica de indução com ou sem tratamento de consolidação e que não são candidatos a transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), incluindo aqueles que optam por não prosseguir para a TCEH.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Onureg deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de medicamentos quimioterapêuticos.

Os doentes devem ser pré-medicados com antieméticos 30 minutos antes de cada dose de Onureg nos primeiros 2 ciclos de tratamento. A profilaxia antiemética pode ser omitida após 2 ciclos, caso não tenham ocorrido náuseas e vômitos (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de azacitidina por via oral, uma vez por dia. Cada ciclo repetido consiste num período de tratamento de 14 dias seguido de um período sem tratamento de 14 dias (ciclo de tratamento de 28 dias).

O tratamento com Onureg deve ser continuado até que não sejam observados mais de 15% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea ou até que a toxicidade seja inaceitável (ver guia de modificação do regime posológico em caso de recidiva de doença).

Onureg não deve ser usado de forma intercambiável com azacitidina injetável devido a diferenças na exposição, dose e regime posológico. Recomenda-se que os profissionais de saúde verifiquem o nome do medicamento, a dose e a via de administração.

Análises laboratoriais

Devem ser efetuados hemogramas completos antes do início da terapêutica. Também se recomenda a monitorização com hemograma completo de 2 em 2 semanas durante os primeiros 2 ciclos (56 dias), de 2 em 2 semanas durante os 2 ciclos seguintes após o ajuste da dose e, em seguida, mensalmente antes do início dos ciclos de tratamento subsequentes (ver secção 4.4).

Modificação do regime posológico no caso de recidiva de LMA

Em caso de recidiva da doença, com 5% a 15% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, no âmbito de uma avaliação clínica, deve considerar-se a extensão do regime posológico de 14 para 21 dias em ciclos repetidos de 28 dias. A posologia não deve exceder 21 dias durante qualquer período de 28 dias. Onureg deve ser descontinuado caso se observe mais de 15% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea ou por decisão do médico.

Ajuste posológico devido a reações adversas

As orientações de modificação da dose devido a reações adversas hematológicas e não hematológicas são recomendadas com base em achados clínicos e laboratoriais (ver Tabela 1).

Tabela 1: Ajuste posológico devido a reações adversas hematológicas e não hematológicas

Critérios*	Ação recomendada
Neutropenia de grau 4 ou Neutropenia de grau 3 com febre	<p><u>Primeira ocorrência</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Interromper Onureg. Retomar o ciclo de tratamento com a mesma dose quando os neutrófilos voltarem ao Grau 2 ou inferior.• Usar cuidados de suporte, tais como fator de estimulação das colônias de granulócitos (GCSF), conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4). <p><u>Ocorrência em 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Interromper Onureg. Retomar o ciclo de tratamento com uma dose reduzida de 200 mg quando os neutrófilos voltarem ao Grau 2 ou inferior.• Se o doente continuar a apresentar toxicidade após a redução da dose, reduzir a duração do tratamento em 7 dias.• Se a toxicidade persistir ou voltar a ocorrer após a redução da dose e do regime posológico, descontinuar Onureg.• Usar cuidados de suporte, tais como GCSF, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).
Trombocitopenia de grau 4 ou trombocitopenia de grau 3 com hemorragia	<p><u>Primeira ocorrência</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Interromper Onureg. Retomar o ciclo de tratamento com a mesma dose quando as plaquetas voltarem ao Grau 2 ou inferior. <p><u>Ocorrência em 2 ciclos consecutivos</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Interromper Onureg. Retomar o ciclo de tratamento com uma dose reduzida de 200 mg quando as plaquetas voltarem ao Grau 2 ou inferior.• Se o doente continuar a apresentar toxicidade após a redução da dose, reduzir a duração do tratamento em 7 dias.• Se a toxicidade persistir ou voltar a ocorrer após a redução da dose e do regime posológico, descontinuar Onureg.

Crítérios*	Ação recomendada
Náuseas, vômitos ou diarreia de grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper Onureg. Retomar o ciclo de tratamento com a mesma dose quando a toxicidade for resolvida para o Grau 1 ou inferior. • Usar cuidados de suporte, tais como terapêutica antiemética e tratar a diarreia no início dos sintomas (ver secção 4.4). • Se o acontecimento voltar a ocorrer, interromper a dose até ser resolvido para Grau 1 ou inferior e reduzir a dose para 200 mg. • Se o doente continuar a apresentar toxicidade após a redução da dose, reduzir a duração do tratamento em 7 dias. • Se a toxicidade persistir ou voltar a ocorrer após a redução da dose e do regime posológico, descontinuar Onureg.
Outros acontecimentos não hematológicos de grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper Onureg e providenciar cuidados médicos de acordo com as recomendações locais. Retomar o ciclo de tratamento com a mesma dose quando a toxicidade for resolvida para o Grau 1 ou inferior. • Se a toxicidade voltar a ocorrer, interromper Onureg até ser resolvida para Grau 1 ou inferior e reduzir a dose para 200 mg. • Se o doente continuar a apresentar toxicidade após a redução da dose, reduzir a duração do tratamento em 7 dias. • Se a toxicidade persistir ou voltar a ocorrer após a redução da dose e do regime posológico, descontinuar Onureg.

* O grau 1 é ligeiro, o grau 2 é moderado, o grau 3 é grave, o grau 4 é potencialmente fatal. Os graus de toxicidade baseiam-se nos critérios estabelecidos na versão 4.3 dos critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos do National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Doses omitidas ou atrasadas

Se uma dose de Onureg for omitida ou não foi tomada no horário habitual, a dose deve ser tomada o mais brevemente possível no mesmo dia. Em seguida, a próxima dose programada deve ser tomada à hora normal no dia seguinte. Não devem ser tomadas duas doses no mesmo dia.

Caso uma dose seja vomitada, não deve ser tomada outra dose no mesmo dia. Em vez disso, a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual de administração no dia seguinte.

Populações especiais

Idosos

Não se recomendam ajustes posológicos para os doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Onureg pode ser administrado a doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave sem ajuste da dose inicial (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total [BIL] ≤ limite superior normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] > LSN, ou BIL 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2).

Os doentes com compromisso hepático moderado (BIL > 1,5 a 3 × LSN) e grave (BIL > 3 × LSN) devem ser monitorizados com maior frequência quanto a reações adversas e deve ser feito um ajuste posológico apropriado (ver Tabela 1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onureg em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onureg destina-se a administração por via oral.

Onureg pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água aproximadamente à mesma hora todos os dias. Não devem ser divididos, esmagados, dissolvidos ou mastigados (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (Ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade hematológica

O tratamento com Onureg pode estar associado a neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febril (ver secção 4.8 para frequências). Pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar Onureg para tratar as toxicidades hematológicas. Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente episódios febris. Os doentes com contagens baixas de plaquetas devem ser aconselhados a notificar sinais precoces ou sintomas de hemorragia. Devem ser prestados cuidados de suporte, tais como antibióticos e/ou antipiréticos para o tratamento da infeção/febre e GCSF para neutropenia, com base nas características individuais do doente, na resposta ao tratamento e de acordo com as orientações clínicas atuais (ver secção 4.2, Tabela 1)

Toxicidade gastrointestinal

As toxicidades gastrointestinais foram as reações adversas mais frequentes nos doentes tratados com Onureg (ver secção 4.8). Os doentes devem receber terapêutica antiemética profilática durante os primeiros 2 ciclos de tratamento com Onureg (ver secção 4.2). A diarreia deve ser tratada imediatamente no início dos sintomas. Pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar Onureg para tratar as toxicidades gastrointestinais (ver secção 4.2).

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos masculinos e femininos

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento. Os homens têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento (ver secção 4.6).

Intolerância à lactose

Os comprimidos de Onureg contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos formais de interação medicamentosa com azacitidina.

Em caso de administração concomitante com outros agentes antineoplásicos, recomenda-se precaução e monitorização, dado não se poder excluir um efeito farmacodinâmico antagonista, aditivo ou sinérgico. Estes efeitos poderão depender da dose, da sequência e do regime de administração.

A exposição a Onureg foi minimamente afetada quando administrado com um inibidor da bomba de prótons (omeprazol). Portanto, não é necessário modificar a dose quando Onureg é coadministrado com inibidores da bomba de prótons ou outros modificadores de pH.

Um estudo *in vitro* de azacitidina com frações hepáticas humanas indicou que o metabolismo da azacitidina não parece ser mediado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). Portanto, as interações com indutores ou inibidores de CYP são consideradas pouco prováveis (ver secção 5.2). São pouco prováveis efeitos inibitórios ou indutores clinicamente relevantes da azacitidina no metabolismo dos substratos do citocromo P450 (ver secção 5.2). Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes quando o Onureg é coadministrado com substratos de glicoproteína P (P-gp), da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) OATP1B1 e OATP1B3, ou do transportador de catiões orgânicos (OCT) OCT2.

A azacitidina não é um substrato de P-gp. Portanto, não se espera que interaja com indutores ou inibidores da P-gp.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos masculinos e femininos

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento. Os homens devem ser aconselhados a não conceber uma criança enquanto estiverem a receber o tratamento e têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento (ver secções 4.4 e 5.3).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Onureg em mulheres grávidas. Os estudos em ratinhos e ratos revelaram toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Com base em resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, Onureg não é recomendado durante a gravidez (especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário) e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Os benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação ao risco possível para o feto, considerando cada caso em particular. Se uma doente ou parceira de um doente engravidar durante o tratamento com Onureg, deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se azacitidina ou seus metabolitos são excretados no leite humano. Devido às potenciais reações adversas graves que podem ocorrer no lactente, a amamentação é contraindicada durante a terapêutica com Onureg (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre os efeitos de azacitidina na fertilidade. Em animais, foram documentadas reações adversas com a utilização de azacitidina na fertilidade dos machos (ver secção 5.3). Antes do início do tratamento com Onureg, os doentes que pretendam conceber uma criança devem ser aconselhados a procurar aconselhamento sobre criopreservação de óvulos ou espermatozoides.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Onureg sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada fadiga com a utilização de Onureg. Consequentemente, recomenda-se precaução durante a condução ou a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram náuseas (64,8%), vômitos (59,7%), diarreia (50,4%), neutropenia (44,5%), fadiga/astenia (44,1%)⁵, obstipação (38,6%), trombocitopenia (33,5%), dor abdominal (21,6%)⁴, infecção das vias respiratórias (17%)², artralgia (13,6%), apetite diminuído (12,7%), neutropenia febril (11,9%), dorsalgia (11,9%), leucopenia (10,6%), dor nas extremidades (10,6%) e pneumonia (10,2%)¹.

Ocorreram reações adversas graves em 16,1% dos doentes tratados com Onureg. As reações adversas graves mais frequentes foram neutropenia febril (6,8%) e pneumonia (5,1%)¹.

Ocorreu a descontinuação permanente de Onureg devido a reações adversas em 6,8% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que necessitaram de descontinuação permanente foram náuseas (2,1%), diarreia (1,7%), e vômitos (1,3%).

Ocorreram interrupções do tratamento devido a reações adversas em 36,4% dos doentes tratados com Onureg. As reações adversas que necessitaram de interrupção do tratamento incluem neutropenia (19,9%), trombocitopenia (8,5%), náuseas (5,5%), diarreia (4,2%), vômitos (3,8%), pneumonia (3,4%)¹, leucopenia (2,5%), neutropenia febril (2,1%) e dor abdominal (2,1%)⁴.

Ocorreram reduções da dose devido a reações adversas em 14% dos doentes tratados com Onureg. As reações adversas que necessitaram de redução da dose incluem neutropenia (5,5%), diarreia (3,4%), trombocitopenia (1,7%) e náuseas (1,7%).

Tabela de reações adversas

A tabela 2 apresenta a categoria de frequência das reações adversas a medicamentos notificadas no estudo piloto de Fase 3 com Onureg. Onureg foi administrado a um total de 236 doentes. A duração mediana do tratamento foi de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) no grupo de Onureg.

As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas são indicadas na tabela em baixo de acordo com a frequência mais elevada observada.

Tabela 2: Reações adversas a medicamentos (RAMs) em doentes com LMA que receberam terapêutica de manutenção com Onureg

Classes de sistemas de órgãos	Todos os graus^a de frequência
Infeções e infestações	Muito frequentes Pneumonia ^{1,6} , infecção das vias respiratórias ² Frequentes Gripe, infecção do trato urinário ³ , bronquite, rinite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Neutropenia, trombocitopenia ⁶ , neutropenia febril ⁶ , leucopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Ansiedade
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dor abdominal ⁴
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Artralgia, dorsalgia, dor nas extremidades

Classes de sistemas de órgãos	Todos os graus^a de frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga / astenia ⁵
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Peso diminuído

^a Todas as RA com, pelo menos, 5,0% de doentes no grupo de Onureg e uma frequência, pelo menos, 2,0% superior ao grupo de placebo.

¹ Termos agrupados incluem pneumonia, aspergilose broncopulmonar, infecção pulmonar, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia atípica, pneumonia bacteriana e pneumonia micótica.

² Termos agrupados incluem infecção das vias respiratórias superiores, infecção das vias respiratórias e infecção viral das vias respiratórias.

³ Termos agrupados incluem infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, infecção por *Escherichia* do trato urinário, e cistite.

⁴ Termos agrupados incluem dor abdominal, dor no abdómen superior, mal-estar abdominal e dor gastrointestinal.

⁵ Termos agrupados incluem fadiga e astenia.

⁶ Reações adversas entre as quais, pelo menos, uma foi considerada como potencialmente fatal (se o resultado da reação foi a morte, esta é incluída nos casos de morte).

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

As reações adversas frequentemente notificadas em doentes tratados com Onureg incluem a ocorrência ou o agravamento de neutropenia de grau 3 ou superior (41,1%), trombocitopenia (22,5%) ou neutropenia febril (11,4%). A primeira ocorrência de neutropenia de grau 3 ou 4, trombocitopenia ou neutropenia febril verificou-se durante os primeiros 2 ciclos em 19,9%, 10,6% e 1,7%, respetivamente, dos doentes tratados com Onureg. Ver a secção 4.2 para orientações de monitorização e tratamento.

Toxicidade gastrointestinal

As toxicidades gastrointestinais foram as reações adversas mais frequentes nos doentes tratados com Onureg. Foi notificada a ocorrência de náuseas (64,8%), vômitos (59,7%) e diarreia (50,4%) em doentes tratados com Onureg. Foi notificada a ocorrência de diarreia de grau 3 ou superior em 5,1% dos doentes e de vômitos e náuseas de grau 3 ou superior em 3,0% e 2,5%, respetivamente, dos doentes tratados com Onureg. A primeira ocorrência de náuseas, vômitos ou diarreia de grau 3 ou 4 verificou-se durante os primeiros 2 ciclos em 1,7%, 3,0% e 1,3%, respetivamente, dos doentes tratados com Onureg. Ver a secção 4.2 para orientações de monitorização e tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de uma sobredosagem, deve monitorizar-se o doente efetuando as contagens sanguíneas apropriadas e administrar-se o tratamento de suporte, conforme necessário de acordo com as recomendações locais. Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem com Onureg.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos da pirimidina, código ATC: L01BC07

Mecanismo de ação

A azacitidina é um inibidor das metiltransferases do ADN e um modificador epigenético. A azacitidina é incorporada no ADN e no ARN após captação celular e biotransformação enzimática em trifosfatos de nucleotídeos. A incorporação de azacitidina no ADN das células LMA, modifica as vias epigenéticas através da inibição das metiltransferases do ADN e reduz a metilação do ADN. Isto resulta na alteração da expressão dos genes, incluindo a reexpressão dos genes que regulam a supressão tumoral, as vias imunológicas, o ciclo celular e a diferenciação celular. A incorporação de azacitidina no ARN de células LMA, inibe as metiltransferases do ARN, reduz a metilação do ARN, diminui a estabilidade do ARN e diminui a síntese proteica.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Onureg foram estudadas num estudo de Fase 3 multicêntrico, controlado por placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, com grupos paralelos, QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), que avaliou Onureg *versus* placebo como terapêutica de manutenção em doentes com LMA. Foram incluídos doentes com LMA *de novo*, LMA secundária ao diagnóstico prévio de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); os doentes tinham idade ≥ 55 anos, e tinha alcançado a primeira remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta do hemograma (RCi) no prazo de 4 meses (± 7 dias) após quimioterapia de indução intensiva com ou sem terapêutica de consolidação. Os doentes não eram elegíveis para o TCEH no momento da aleatorização, o que incluía doentes que não tinham um dador de transplante, ou que optaram por não prosseguir para o TCEH.

Os doentes em ambos os grupos de tratamento receberam os melhores cuidados de suporte, conforme considerado necessário pelo investigador. Os melhores cuidados de suporte incluíram, entre outros, o tratamento com transfusões de glóbulos vermelhos, transfusões de plaquetas, uso de agente estimulante da eritropoiese, terapêutica antibiótica, antiviral e/ou antifúngica, GCSF, terapêutica antiemética e suporte nutricional.

Os doentes que alcançaram uma RC/RCi após a conclusão da terapêutica de indução intensiva com ou sem consolidação receberam 300 mg de Onureg (N = 236) ou placebo (N = 233) uma vez por dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 28 dias. Em caso de recidiva da doença (5% a 15% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea) o regime posológico foi prolongado para 21 dias com ciclos de 28 dias consoante o critério clínico. O tratamento continuou até progressão da doença (mais de 15% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea) ou até a toxicidade ser inaceitável.

Um total de 472 doentes foram aleatorizados 1:1 entre os grupos de tratamento com Onureg e placebo. As características demográficas e de doença da população de doentes com LMA no início do estudo foram equilibradas entre os grupos de tratamento, como mostrado na Tabela 3. A duração mediana do tratamento foi de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) no grupo de Onureg *versus* 5,7 meses (intervalo: 0,7 a 68,5 meses) no grupo de placebo. Foi prolongado o regime posológico para 300 mg por dia durante 21 dias num total de 51 doentes (21%) a receber Onureg e 40 doentes (17%) a receber placebo devido a recidiva da LMA.

Entre os 469 doentes do estudo de Fase 3 que receberam tratamento, 61% (285/469) tinham idade igual ou superior a 65 anos e 11% (51/469) tinham idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia de Onureg entre estes doentes e os doentes mais jovens.

Tabela 3: Características demográficas e da doença no início do estudo CC-486-AML-001

Parâmetro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Idade (anos)		
Mediana (mín., máx.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Categoria etária, n (%)		
< 65 anos	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 anos a < 75 anos	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 anos	28 (11,8)	24 (10,3)
Sexo, n (%)		
Masculino	118 (49,6)	127 (54,3)
Feminino	120 (50,4)	107 (45,7)
Raça, n (%)		
Caucasiana	216 (90,8)	197 (84,2)
Negra ou afro-americana	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiática	6 (2,5)	20 (8,5)
Outra	12 (5,0)	11 (4,7)
Não recolhida ou notificada	2 (0,8)	0 (0)
Estado funcional na escala do 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)
Estado de risco citogenético no momento do diagnóstico, n (%)		
Risco intermédio ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Risco baixo ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Classificação de LMA inicial, n (%)		
LMA com anomalias genéticas recorrentes	39 (16,4)	46 (19,7)
LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia	49 (20,6)	42 (17,9)
Neoplasias mieloides relacionadas com a terapêutica	2 (0,8)	0 (0)
LMA inespecífica	148 (62,2)	145 (62,0)
Ausente	0 (0)	1 (0,4)
Tipo de LMA, n (%)		
Primária (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secundária	25 (10,5)	18 (7,7)
Estado de DRM no momento da aleatorização³, n (%)		
Negativo	133 (55,9)	111 (47,4)
Positivo	103 (43,3)	116 (49,6)
Ausente	2 (0,8)	7 (3,0)

LMA = Leucemia mieloide aguda, SMD = Síndrome mielodisplásica, LMMC = Leucemia mielomonocítica crónica, ECOG = *Eastern cooperative oncology group*, RC = Remissão completa morfológica, RCi = RC morfológica com recuperação incompleta do hemograma

¹ O risco intermédio foi definido como citogenética normal +8, t(9;11), ou outra indefinida.

² O risco baixo foi definido como Complexo (≥ 3 anomalias): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - não t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); ou t(9;22). Referência para risco intermédio e baixo: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³ O estado de DRM na medula óssea foi avaliado durante o período de seleção por citometria de fluxo a um nível de sensibilidade de 0,1%.

A maioria dos doentes recebeu terapêutica de consolidação após terapêutica de indução tanto no grupo de Onureg (78%) como no grupo de placebo (82%); mais de 90% destes doentes em cada grupo de tratamento receberam 1 ou 2 ciclos de terapêutica de consolidação após terapêutica de indução (Tabela 4).

Tabela 4: Terapêutica de consolidação no estudo CC-486-AML-001

Parâmetro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Recebeu terapêutica de consolidação após a indução		
Sim, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciclo, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 ciclos, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 ciclos, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Não, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Estado de RC/RCi no momento da aleatorização		
RC, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
RCi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Sem RC/RCi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Ausente, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

RC = Remissão completa; RCi = RC morfológica com recuperação incompleta do hemograma.

^a Estes doentes apresentavam menos de 5% de blastos na medula óssea e CAN $< 1 \times 10^9$ e plaquetas $< 100 \times 10^9$ no início do estudo.

A eficácia de Onureg em doentes adultos com LMA foi estabelecida com base na sobrevida global (SG) e na sobrevidasem recidiva (SSR).

A Tabela 5 apresenta um resumo dos resultados de eficácia.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo CC-486-AML-001 (população ITT)

Endpoints	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Sobrevida global		
Acontecimentos de SG, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
SG mediana, meses (IC de 95%)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Razão de riscos (IC de 95%)	0,69 (0,55; 0,86)	
Valor <i>p</i>	0,0009	
Sobrevida sem recidiva		
Acontecimentos, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
SSR mediana, meses (IC de 95%)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Razão de riscos (IC de 95%)	0,65 (0,52; 0,81)	
Valor <i>p</i>	0,0001	

Endpoints	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Tempo até recidiva		
Recidivante, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Tempo (mediana) até recidiva, meses (IC de 95%)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tempo até descontinuação do tratamento		
Tratamento descontinuado, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Tempo (mediana) até descontinuação do tratamento, meses (IC de 95%)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Tratamento descontinuado – recidiva da doença, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IC = Intervalo de confiança

As análises da SG e SSR em subgrupos pré-especificados mostraram um efeito de tratamento consistente para Onureg em subgrupos demográficos e de doença, incluindo o risco citogenético no início do estudo, o número de ciclos prévios de consolidação recebidos e o estado de RC/RCi.

As curvas de Kaplan-Meier mostram os resultados da SG (ver Figura 1) e da SSR (ver Figura 2).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global: Onureg versus placebo (população ITT)

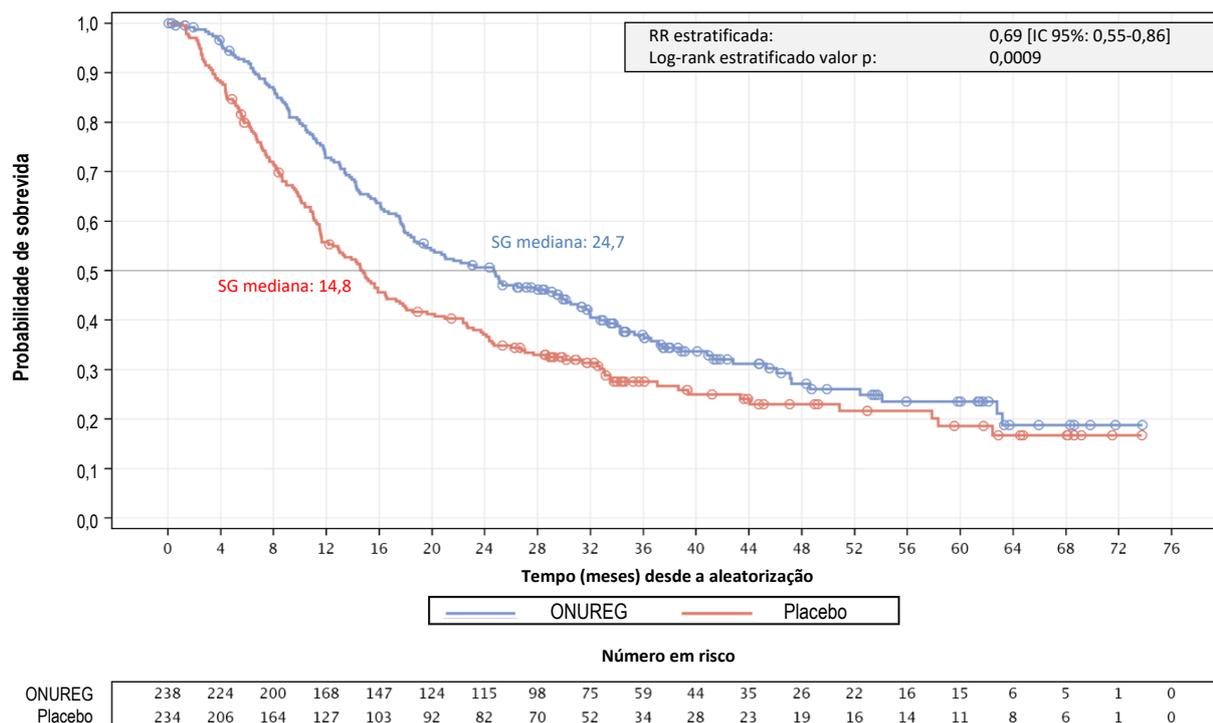
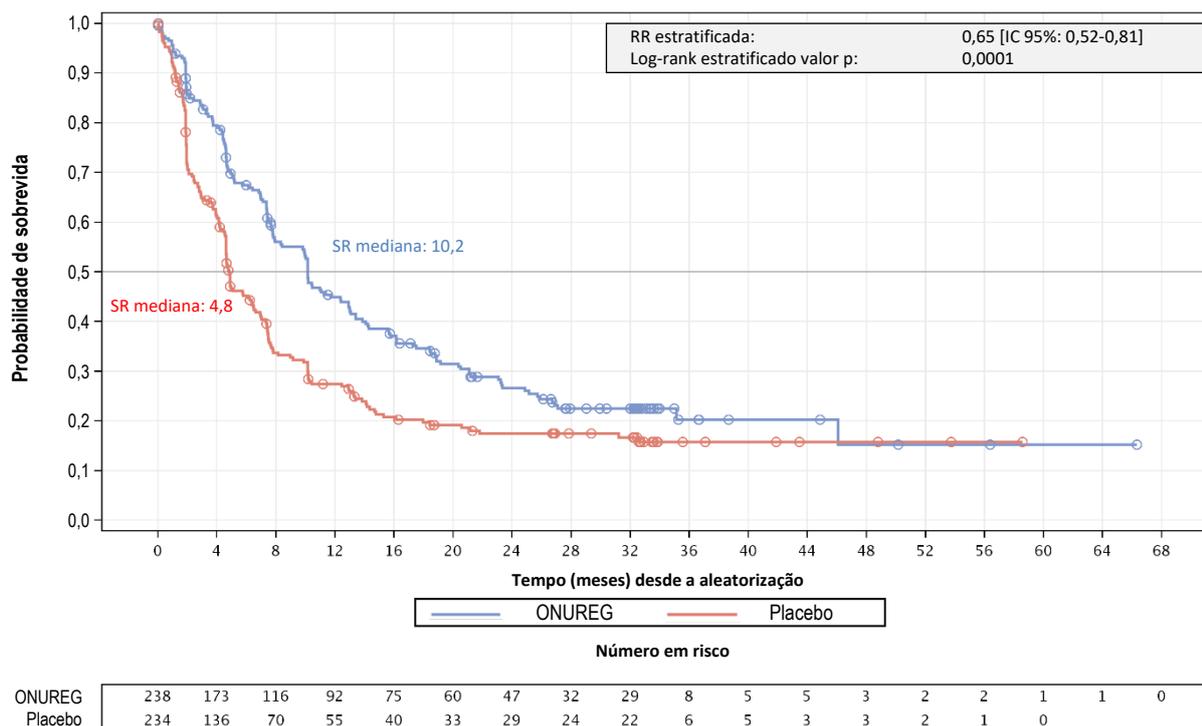


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida sem recidiva: Onureg versus placebo (população ITT)



Nos doentes cujo regime posológico foi prolongado para 300 mg durante 21 dias devido a recidiva da doença, a mediana da SG (22,8 meses para Onureg e 14,6 meses para placebo) e a mediana da SSR (7,4 meses para Onureg e 4,6 meses para placebo) foram comparáveis aos resultados gerais do estudo.

Onureg demonstrou um efeito terapêutico favorável na SG em comparação com o placebo, tanto em doentes com doença residual mínima (DRM) positiva como em doentes com DRM negativa. O efeito terapêutico na SG foi mais pronunciado em doentes com DRM positiva (HR = 0,69; IC de 95%: 0,51; 0,93) do que em doentes com DRM negativa (HR = 0,81; IC de 95%: 0,59; 1,12).

Qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL)

A HRQoL foi avaliada utilizando a escala de fadiga FACIT (*Functional assessment of chronic illness therapy*) e o Índice EQ-5D-3L (*Five dimensions three levels health utility index*) e a escala visual analógica (*Visual analogue scale, VAS*). No início do estudo, os doentes apresentavam um baixo nível de fadiga e um bom nível de HRQoL, geralmente comparáveis aos da população geral com idade semelhante. Em comparação com o início do estudo, este nível de HRQoL foi mantido ao longo do tempo, tanto com Onureg como com o placebo. O tempo até deterioração definitiva e a proporção de doentes com deterioração clinicamente significativa foram semelhantes entre os doentes que receberam Onureg e os que receberam placebo. De modo geral, os resultados demonstram que a HRQoL foi semelhante entre o tratamento com Onureg e placebo, sem deterioração clinicamente significativa ao longo do tempo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A exposição foi geralmente linear com aumentos proporcionais à dose na exposição sistémica; observou-se uma elevada variabilidade entre os participantes. A média geométrica (coeficiente de variação [%CV]) da concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e da área sob a curva (AUC) após a administração oral de uma dose única de 300 mg foi de 145,1 ng/ml (63,7) e de 241,6 ng h/ml (64,5), respetivamente. A dosagem múltipla na dose recomendada não resultou na acumulação de fármaco. A absorção de azacitidina foi rápida, com um $t_{m\acute{a}x}$ mediano de 1 hora após a dose. A biodisponibilidade oral média em relação à administração subcutânea (SC) foi de aproximadamente 11%.

Efeito dos alimentos

O impacto dos alimentos na exposição de Onureg foi mínimo. Consequentemente, Onureg pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Após a administração oral, a média geométrica do volume de distribuição aparente foi de 12,6 l/kg para uma pessoa com 70 kg de peso. A ligação às proteínas plasmáticas de azacitidina foi de 6% a 12%.

Biotransformação

Com base em dados *in vitro*, o metabolismo de azacitidina não parece ser mediado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). A azacitidina é sujeita a hidrólise espontânea e desaminação mediada por uma citidina desaminase.

Eliminação

A média geométrica da depuração aparente foi de 1242 l/hora e a média geométrica da semivida foi de aproximadamente 0,5 horas. Após a administração intravenosa de ¹⁴C-azacitidina a 5 doentes com cancro, a excreção urinária cumulativa foi de 85% da dose radioativa. A excreção fecal foi responsável por < 1% da radioatividade administrada durante 3 dias. A excreção média da radioatividade na urina após a administração subcutânea de ¹⁴C-azacitidina foi de 50%. A quantidade de azacitidina inalterada recuperada na urina em relação à dose foi < 2% após a administração subcutânea (SC) ou oral. A excreção fecal não foi avaliada após a administração oral.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito regulador epigenético de azacitidina na redução global da metilação do ADN no sangue foi mantido com exposição prolongada de 300 mg por dia administrados durante 14 ou 21 dias de um ciclo de 28 dias em cancros mieloides, incluindo doentes com LMA de um estudo de Fase 1/2.

Observou-se uma correlação positiva entre a exposição plasmática a azacitidina e o efeito farmacodinâmico na redução da metilação global do ADN no sangue.

Populações especiais

Idosos

Numa análise de farmacocinética populacional de 286 doentes com LMA, a idade (46 a 93 anos) não demonstrou ter efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de Onureg. Consequentemente, não é necessária a modificação da dose de Onureg, independentemente da idade do doente.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. Dado que a azacitidina é sujeita a hidrólise espontânea e desaminação mediada por uma citidina desaminase, não é provável que o compromisso hepático afete a farmacocinética de forma clinicamente relevante. Uma análise de farmacocinética populacional determinou que os níveis de AST (8 U/l a 155 U/l), ALT (5 U/l a 185 U/l) e o compromisso hepático ligeiro (BIL ≤ LSN e AST > LSN, ou BIL 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST) não tiveram efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética de azacitidina. Desconhecem-se os efeitos do compromisso hepático moderado a grave (BIL > 1,5 × LSN e qualquer AST) sobre a farmacocinética de azacitidina.

Compromisso renal

Em doentes com cancro, comparou-se a farmacocinética de azacitidina entre 6 doentes com função renal normal (CLcr > 80 ml/min) e 6 doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min) após uma dose (Dias 1 a 5) de 75 mg/m²/dia por via subcutânea. O compromisso renal grave aumentou a exposição a azacitidina em aproximadamente 70% após uma única administração e 41% após múltiplas administrações subcutâneas. Este aumento da exposição não foi correlacionado com um aumento dos acontecimentos adversos.

Uma análise de farmacocinética populacional após uma dose de 300 mg de Onureg determinou que doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr: ≥ 60 ml/min a < 90 ml/min), moderado

(CLcr: ≥ 30 ml/min a < 60 ml/min) e grave (CLcr: < 30 ml/min) apresentaram um aumento de 19%, 25% e 38% na AUC plasmática de azacitidina, respetivamente. O efeito do compromisso renal grave no Onureg foi semelhante ao do estudo clínico de compromisso renal referido acima com azacitidina injetável (~40% de aumento na AUC). A exposição de azacitidina (AUC) após a administração oral é aproximadamente 75% inferior à exposição após a administração SC; portanto, um aumento na exposição de aproximadamente 40% após a administração oral ainda é considerado seguro e tolerável. Deste modo, não se recomenda qualquer ajuste posológico de Onureg em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave.

Raça/etnia

Os efeitos da raça/etnia na farmacocinética de Onureg são desconhecidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de 14 dias de toxicidade oral em cães, a mortalidade ocorreu nas doses de 8 mg/m²/dia e 16 mg/m²/dia. A dose máxima tolerada (DMT) foi de 4 mg/m²/dia. Com 1 ou todas as doses, observou-se pancitopenia correlacionada com hipoplasia da medula óssea, depleção linfóide, dilatação da glândula/lúmen e necrose de célula única em criptas mucosas do intestino delgado e grosso e/ou vacuolização hepatocelular centrilobular. Com a DMT, estes resultados foram parcial ou completamente resolvidos após 3 semanas. Após administrações de azacitidina por via parentérica em intervalos de dose comparáveis, foram observadas mortalidade e toxicidade de órgãos-alvo semelhantes em roedores, cães e símios. Os dados não clínicos de estudos de toxicidade por dose repetida com azacitidina não revelaram qualquer perigo especial para os seres humanos.

A azacitidina induz mutações genéticas e aberrações cromossómicas nos sistemas celulares de bactérias e mamíferos *in vitro*. A potencial carcinogenicidade de azacitidina foi avaliada em ratinhos e ratos. A azacitidina induziu tumores do sistema hematopoiético em ratinhos fêmea, quando administrada por via intraperitoneal 3 vezes por semana durante 52 semanas. Observou-se um aumento da incidência de tumores no sistema linfo-reticular, pulmão, glândula mamária e pele em ratinhos tratados com azacitidina administrada por via intraperitoneal durante 50 semanas. Um estudo de tumorigenicidade em ratos revelou um aumento da incidência de tumores testiculares.

Estudos iniciais de embriotoxicidade em ratinhos revelaram uma frequência de 44% de morte embrionária intrauterina (aumento da reabsorção) após uma única injeção intraperitoneal de azacitidina durante a organogénese. Foram detetadas anomalias de desenvolvimento no cérebro em ratinhos tratados com azacitidina aquando ou antes do encerramento do palato duro. Em ratos, a azacitidina não causou reações adversas quando administrada pré-implantação, mas foi claramente embriotóxica quando administrada durante a organogénese. As anomalias fetais durante a organogénese em ratos incluíram: anomalias no sistema nervoso central (SNC) (exencefalia/encefalocelo), anomalias nos membros (micromelia, pé boto, sindactilia, oligodactilia) e outras (microftalmia, micrognatia, gastrosquise, edema e anomalias nas costelas).

A administração de azacitidina a ratinhos macho antes do acasalamento com ratinhos fêmea não tratadas resultou na diminuição da fertilidade e perda de descendência durante o subsequente desenvolvimento embrionário e pós-natal. O tratamento de ratos macho resultou na diminuição do peso dos testículos e dos epidídimos, na diminuição da contagem de espermatozoides, na diminuição das taxas de gravidez, no aumento de embriões anormais e no aumento da perda de embriões em fêmeas acasaladas (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica (E468)

Estearato de magnésio (E572)

Manitol (E421)

Celulose microcristalina silicificada (E460, E551)

Revestimento do comprimido Onureg 200 mg

Opadry II cor-de-rosa contendo:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Lactose mono-hidratada

Polietilenoglicol/macrogóis (E1521)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Revestimento do comprimido Onureg 300 mg

Opadry II castanho contendo:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Lactose mono-hidratada

Polietilenoglicol/macrogóis (E1521)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película estão acondicionados em blisters de alumínio com nylon (OPA) / policloreto de vinilo (PVC) com película de alumínio para perfurar.

Apresentação de 7 ou 14 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Onureg é um medicamento citotóxico. Se o pó dos comprimidos revestidos por película entrar em contacto com a pele, a pele deve ser imediatamente bem lavada com água e sabão. Se o pó entrar em contacto com as membranas mucosas, a área deve ser bem enxaguada com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película
azacitidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de azacitidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película.
7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Não dividir, esmagar, dissolver ou mastigar os comprimidos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1556/001 (apresentação de 7 comprimidos revestidos por película)
EU/1/21/1556/002 (apresentação de 14 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onureg 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película
azacitidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de azacitidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película.
7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Não dividir, esmagar, dissolver ou mastigar os comprimidos.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1556/003 (apresentação de 7 comprimidos revestidos por película)
EU/1/21/1556/004 (apresentação de 14 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Onureg 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onureg 200 mg comprimidos
azacitidina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onureg 300 mg comprimidos
azacitidina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película azacitidina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Onureg e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onureg
3. Como tomar Onureg
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Onureg
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onureg e para que é utilizado

Qual a composição de Onureg

Onureg é um medicamento anticancerígeno que pertence a um grupo de medicamentos chamados “antimetabolitos”. Onureg contém a substância ativa “azacitidina”.

O que é Onureg e para que é utilizado

Onureg é utilizado em adultos para tratar a leucemia mieloide aguda (LMA). Esta é uma forma de cancro que afeta a sua medula óssea e que pode causar problemas com a produção normal de células no sangue.

Onureg é utilizado para manter a doença controlada (em remissão, quando a doença é menos grave ou não está ativa).

Como atua Onureg

Onureg atua impedindo o crescimento das células tumorais. A azacitidina, a substância ativa em Onureg, atua alterando a maneira como as células “ligam” e “desligam” os genes e também reduz a produção de material genético novo (ARN e ADN). Pensa-se que estes efeitos bloqueiam o crescimento das células tumorais na leucemia.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tem quaisquer dúvidas sobre como atua Onureg ou porque é que este medicamento lhe foi receitado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onureg

Não tome Onureg

- se tem alergia a azacitidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Análises ao sangue

Terá de fazer análises ao sangue antes de começar o tratamento com Onureg e durante o tratamento com Onureg, para verificar se tem o número suficiente de células do sangue e se o seu fígado e rins estão a funcionar bem. O seu médico vai decidir com que frequência deve fazer análises ao sangue.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer destes sintomas durante o tratamento com Onureg:

- nódoas negras ou hemorragias - isto pode dever-se a uma contagem baixa de células no sangue chamadas “plaquetas”;
- febre - isto pode dever-se a uma infeção em resultado de ter os níveis de glóbulos brancos em baixo, o que pode ser potencialmente fatal;
- diarreia, vómitos ou náuseas (sensação de mal-estar).

O seu médico pode ter de alterar a dose, interromper o tratamento ou parar completamente o tratamento com Onureg. O médico pode prescrever outros medicamentos para ajudar a tratar estes sintomas.

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de Onureg em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onureg

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque o Onureg pode afetar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos também podem afetar a forma como Onureg funciona.

Gravidez, contraceção e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os homens não devem conceber uma criança enquanto estiverem a receber tratamento com Onureg.

Gravidez

Não tome Onureg durante a gravidez, pois pode ser prejudicial para o seu bebé. Se engravidar durante o tratamento, informe o seu médico imediatamente.

Contraceção

Se for uma mulher com potencial para engravidar deve usar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Onureg e durante 6 meses após a interrupção do tratamento com Onureg. Os homens devem usar um método contraceptivo eficaz enquanto estiverem a tomar Onureg e durante 3 meses após a interrupção do tratamento com Onureg.

O seu médico irá falar consigo sobre o método contraceptivo mais apropriado para si.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar Onureg, pois pode ser prejudicial para o seu bebé.

Fertilidade

Onureg poderá afetar a sua capacidade para ter um bebé. Fale com o seu médico antes de utilizar o medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas ou ferramentas

Pode sentir cansaço, fraqueza ou ter dificuldade em se concentrar. Se isso acontecer ou se tiver outros efeitos indesejáveis, não conduza nem utilize máquinas ou ferramentas.

Onureg contém lactose

Onureg contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Onureg contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Onureg

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose recomendada é de 300 mg por via oral, uma vez por dia.
- O seu médico pode reduzir a sua dose para 200 mg uma vez por dia.

Onureg é dado em ciclos de tratamento de 28 dias.

- Tome Onureg todos os dias durante os primeiros 14 dias de cada ciclo de 28 dias.
- Segue-se um período de 14 dias sem tratamento até o fim do ciclo.

O seu médico vai dizer-lhe que dose de Onureg deve tomar. O médico pode decidir:

- prolongar o seu tratamento para além dos 14 dias em cada ciclo de tratamento
- baixar a sua dose ou interromper temporariamente o tratamento
- reduzir o seu tratamento para 7 dias.

Tome sempre Onureg exatamente como indicado pelo seu médico.

O seu médico vai dar-lhe um medicamento que ajuda a reduzir as náuseas (sensação de mal-estar) e os vômitos. Tome este medicamento 30 minutos antes de cada comprimido de Onureg, durante o primeiro e segundo ciclo de tratamento. O seu médico vai dizer-lhe para o tomar durante mais tempo, se necessário.

Tomar este medicamento

- Tome Onureg uma vez por dia - sempre à mesma hora.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Para garantir que toma a dose completa, não parta, esmague, dissolva ou mastigue os comprimidos.
- Pode tomar o medicamento com alimentos ou entre as refeições.

Se vomitar depois de tomar um comprimido, não tome outra dose no mesmo dia. Em vez disso, espere até ao dia seguinte e tome a sua próxima dose programada nessa altura. Não tome duas doses no mesmo dia.

Se o pó de um comprimido partido tocar na sua pele, lave bem a pele com água e sabão imediatamente. Se o pó entrar para os seus olhos, nariz ou boca, lave bem a área com água.

Se tomar mais Onureg do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte o seu médico ou vá de imediato ao hospital. Se possível, leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Onureg

Se se esquecer de tomar Onureg à hora habitual, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia e tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar ou que vomitou.

Se parar de tomar Onureg

Não pare de tomar Onureg a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer destes sintomas durante o tratamento com Onureg:

- nódoas negras ou hemorragias - isto pode dever-se a uma contagem baixa de células do sangue chamadas “plaquetas”.
- febre - isto pode dever-se a uma infeção em resultado de ter os níveis de glóbulos brancos em baixo, o que pode ser potencialmente fatal.
- diarreia, vómitos ou náuseas (sentir-se enjoado).

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- prisão de ventre
- dor na barriga
- infeções do nariz, dos seios nasais e da garganta
- infeção dos pulmões
- sentir cansaço ou fraqueza
- perda de apetite
- dor que afeta diferentes partes do corpo - isto pode variar entre dor aguda e dor ligeira
- articulações rígidas
- dor nas costas.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- gripe
- infeção do trato urinário
- febre dos fenos
- ansiedade
- perda de peso.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Onureg

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onureg

- A substância ativa é a azacitidina. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg ou 300 mg de azacitidina.
- Os outros componentes são croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E572), manitol (E421) e celulose microcristalina silicificada (E460, E551).
- Revestimento do comprimido de 200 mg – Opadry II cor-de-rosa contém: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada, polietilenoglicol/macrogóis (E1521), triacetina (E1518) e óxido de ferro vermelho (E172). Ver secção 2 “Onureg contém sódio”.
- Revestimento do comprimido de 300 mg – Opadry II castanho contém: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171) lactose mono-hidratada, polietilenoglicol/macrogóis (E1521), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro negro (E172). Ver secção 2 “Onureg contém sódio”.

Qual o aspeto de Onureg e conteúdo da embalagem

Onureg 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-rosa, em forma oval, gravados com “200” num lado do comprimido e com “ONU” no outro lado do comprimido.

Onureg 300 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos castanhos, em forma oval, gravados com “300” num lado do comprimido e com “ONU” no outro lado do comprimido.

Os comprimidos revestidos por película estão embalados em blisters de alumínio.

Cada embalagem contém 7 ou 14 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.