

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de azacitidina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 3,61 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de azacitidina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 5,42 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rosa, oblongo, de 17,0 × 7,6 mm, con “200” grabado en una cara y “ONU” en la otra cara.

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color marrón, oblongo, de 19,0 × 9,0 mm, con “300” grabado en una cara y “ONU” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onureg está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) que alcanzaron una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RCi) tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), incluidos los que eligen no someterse al mismo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Onureg se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos.

Los pacientes deben ser tratados con antieméticos 30 minutos antes de cada dosis de Onureg los 2 primeros ciclos de tratamiento. Se puede omitir la profilaxis con antieméticos tras 2 ciclos, si no se han producido náuseas y vómitos (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de azacitidina por vía oral una vez al día. Cada ciclo repetido consta de un periodo de tratamiento de 14 días seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se debe continuar el tratamiento con Onureg hasta que se observe un máximo de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable (ver las directrices sobre la modificación de la pauta posológica para casos de recaída de la enfermedad).

No se debe intercambiar Onureg con azacitidina inyectable debido a las diferencias en la exposición, la dosis y la pauta terapéutica. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

Análisis de laboratorio

Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento. Se recomienda asimismo monitorizar los recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante los 2 primeros ciclos (56 días), cada dos semanas durante los 2 ciclos siguientes tras el ajuste de la dosis y mensualmente a partir de entonces, antes de comenzar los ciclos de tratamiento posteriores (ver sección 4.4).

Modificación de la pauta posológica debido a recaída de la enfermedad de LMA

En caso de recaída de la enfermedad, con un 5 % a un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea, se debe considerar, junto con una evaluación clínica, prolongar la pauta posológica de 14 a 21 días en ciclos repetidos de 28 días. La administración no debe superar los 21 días durante cualquier periodo de 28 días. Se debe suspender el tratamiento con Onureg si se observa más de un 15 % de blastos en sangre periférica o en médula ósea, o a discreción del médico.

Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas

Se recomienda seguir las directrices de modificación de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas en función de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver Tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de la dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Criterios*	Acción recomendada
Neutropenia de grado 4 o neutropenia de grado 3 con fiebre	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.• Utilizar tratamiento de soporte como factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).
	<u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que los neutrófilos vuelvan a grado 2 o menor.• Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras la reducción de dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días.• Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.• Utilizar tratamiento de soporte como GCSF, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

Criterios*	Acción recomendada
Trombocitopenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 con sangrado	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor. <u>Aparición en 2 ciclos consecutivos</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a una dosis reducida de 200 mg una vez que las plaquetas vuelvan a grado 2 o menor. • Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días. • Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.
Náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Onureg. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor. • Utilizar tratamiento de soporte como antieméticos y tratar la diarrea cuando aparezcan los síntomas (ver sección 4.4). • Si el acontecimiento reaparece, interrumpir la administración hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg. • Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días. • Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.
Otros acontecimientos no hematológicos de grado 3 o mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con Onureg y proporcionar asistencia médica según las recomendaciones locales. Reanudar el ciclo de tratamiento a la misma dosis una vez que la toxicidad remita a grado 1 o menor. • Si la toxicidad reaparece, interrumpir el tratamiento con Onureg hasta que remita a grado 1 o menor y reducir la dosis a 200 mg. • Si un paciente continúa presentando la toxicidad tras reducir la dosis, reducir la duración del tratamiento en 7 días. • Si la toxicidad continúa o reaparece tras reducir la dosis y la pauta posológica, suspender el tratamiento con Onureg.

* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal. Los grados de toxicidad son acordes a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis de Onureg, o si no se toma a la hora habitual, se debe tomar la dosis lo antes posible el mismo día. A continuación, se debe tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual al día siguiente. No se deben tomar dos dosis el mismo día.

Si se vomita una dosis, no se debe tomar otra dosis el mismo día. En su lugar, se debe esperar a la hora habitual de administración de la dosis del día siguiente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Se puede administrar Onureg a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin ajustar la dosis inicial (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total (BIL) \leq límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Se debe vigilar con mayor frecuencia a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (BIL $>$ 1,5 a 3 veces el LSN) e insuficiencia hepática grave (BIL $>$ 3 veces el LSN) por si presentaran reacciones adversas, y se les debe ajustar la dosis adecuadamente (ver Tabla 1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Onureg en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Onureg se administra por vía oral.

Onureg se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No se deben partir, triturar, disolver ni masticar (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Onureg se puede asociar con neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril (ver sección 4.8 para las frecuencias). Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg para tratar las toxicidades hematológicas. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. Se debe advertir a los pacientes con recuentos de plaquetas bajos que comuniquen los primeros signos o síntomas de sangrado. Se deben administrar tratamientos de soporte tales como antibióticos y/o antipiréticos para tratar la infección o la fiebre, y GCSF para la neutropenia, en función de las características individuales del paciente, la respuesta al tratamiento y de acuerdo con las guías clínicas vigentes (ver sección 4.2, Tabla 1).

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome del ácido retinoico) en pacientes que estaban recibiendo azacitidina por vía oral. El síndrome de diferenciación puede ser mortal, y entre sus síntomas y hallazgos clínicos se incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrames pleurales, derrames pericárdicos, hipotensión y disfunción renal (ver sección 4.8). Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticosteroides por vía intravenosa y la monitorización hemodinámica ante la primera aparición de síntomas o signos indicativos del síndrome de diferenciación. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con azacitidina por vía oral hasta la resolución de los síntomas y, en caso de que se reanude el tratamiento, se recomienda tener precaución.

Toxicidad gastrointestinal

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg (ver sección 4.8). Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con

antieméticos durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con Onureg (ver sección 4.2). La diarrea se debe tratar inmediatamente tras observar los primeros síntomas. Puede ser necesario interrumpir, reducir o suspender Onureg para tratar las toxicidades gastrointestinales (ver sección 4.2).

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

Intolerancia a la lactosa

Onureg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con azacitidina.

En caso de administración concomitante con otros antineoplásicos, se recomienda precaución y monitorización ya que no se puede excluir un efecto farmacodinámico antagónico, aditivo o sinérgico. Estos efectos pueden depender de la dosis, la secuencia y la pauta de administración.

La administración junto con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) tuvo un efecto mínimo en la exposición a Onureg. Por lo tanto, no se requiere modificar la dosis al administrar Onureg junto con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que modifican el pH.

Un estudio *in vitro* de azacitidina con fracciones de hígado humano indicó que azacitidina no se metaboliza por las isoformas del citocromo P450 (CYPs). Por lo tanto, las interacciones con inductores o inhibidores de CYP se consideran improbables (ver sección 5.2).

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre el metabolismo de los sustratos del citocromo P450 son improbables (ver sección 5.2). No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes al administrar Onureg junto con sustratos de la glucoproteína P (gp P), proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT2.

Azacitidina no es un sustrato de la gp P, por lo que no se espera que interactúe con inductores o inhibidores de la gp P.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.3).

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Onureg en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratones y ratas han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se recomienda utilizar Onureg durante el embarazo (especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario), ni en mujeres con capacidad de

gestación que no estén utilizando anticonceptivos. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada mientras el paciente toma Onureg, se debe informar al paciente sobre el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Onureg (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos en seres humanos acerca del efecto de azacitidina sobre la fertilidad. En animales, se han documentado efectos adversos sobre la fertilidad masculina con el uso de azacitidina (ver sección 5.3). Antes de iniciar el tratamiento con Onureg, se debe aconsejar a los pacientes que quieran tener un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Onureg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga con el uso de Onureg. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %), diarrea (50,4 %), neutropenia (44,5 %), fatiga/astenia (44,1 %)⁵, estreñimiento (38,6 %), trombocitopenia (33,5 %), dolor abdominal (21,6 %)⁴, infección del tracto respiratorio (17 %)², artralgia (13,6 %), apetito disminuido (12,7 %), neutropenia febril (11,9 %), dolor de espalda (11,9 %), leucopenia (10,6 %), dolor en una extremidad (10,6 %) y neumonía (10,2 %)¹.

Se observaron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas graves más frecuentes son neutropenia febril (6,8 %) y neumonía (5,1 %)¹.

Se suspendió la administración de Onureg debido a una reacción adversa en el 6,8 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión son náuseas (2,1 %), diarrea (1,7 %) y vómitos (1,3 %).

Se interrumpió la administración debido a una reacción adversa en el 36,4 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración incluyen neutropenia (19,9 %), trombocitopenia (8,5 %), náuseas (5,5 %), diarrea (4,2 %), vómitos (3,8 %), neumonía (3,4 %)¹, leucopenia (2,5 %), neutropenia febril (2,1 %) y dolor abdominal (2,1 %)⁴.

Se redujo la dosis debido a una reacción adversa en el 14 % de los pacientes que recibieron Onureg. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis incluyeron neutropenia (5,5 %), diarrea (3,4 %), trombocitopenia (1,7 %) y náuseas (1,7 %).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se muestra la categoría de frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas durante los ensayos clínicos con Onureg y en el uso poscomercialización. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg en el estudio pivotal de fase 3. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran

en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con LMA que recibieron tratamiento de mantenimiento con Onureg

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados^a
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía ^{1, 6} , infección del tracto respiratorio ² <u>Frecuentes</u> Influenza, infección del tracto urinario ³ , bronquitis, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuencia no conocida</u> Síndrome de diferenciación
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia, trombocitopenia ⁶ , neutropenia febril ⁶ , leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Ansiedad
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga/astenia ⁵
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Peso disminuido

^a Todos los AA en, al menos, el 5,0 % de los pacientes en el grupo de Onureg y con una frecuencia de, al menos, un 2,0 % mayor que en el grupo de placebo.

¹ Los términos agrupados incluyen neumonía, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía atípica, neumonía bacteriana y neumonía por hongos.

² Los términos agrupados incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio e infección vírica del tracto respiratorio.

³ Los términos agrupados incluyen infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección del tracto urinario por *Escherichia* y cistitis.

⁴ Los términos agrupados incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y dolor gastrointestinal.

⁵ Los términos agrupados incluyen fatiga y astenia.

⁶ Reacciones adversas de las cuales al menos una se consideró potencialmente mortal (si el desenlace de la reacción fue la muerte, se incluye en casos mortales).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

Los casos nuevos o empeoramiento de los mismos de grado 3 o mayor de neutropenia (41,1 %), trombocitopenia (22,5 %) o neutropenia febril (11,4 %) fueron reacciones adversas notificadas con frecuencia en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de neutropenia, trombocitopenia o neutropenia febril de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 19,9 %, el 10,6 % y el 1,7 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. Ver sección 4.2 para la guía de supervisión y manejo.

Toxicidad gastrointestinal

Las toxicidades gastrointestinales fueron las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onureg. Se notificaron náuseas (64,8 %), vómitos (59,7 %) y diarrea (50,4 %) en los pacientes tratados con Onureg. Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 5,1 % de los pacientes y se

produjeron vómitos y náuseas de grado 3 o mayor en el 3,0 % y el 2,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. La primera aparición de náuseas, vómitos o diarrea de grado 3 o 4 se observó en los primeros 2 ciclos en el 1,7 %, el 3,0 % y el 1,3 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Onureg. Ver sección 4.2 para la guía de supervisión y manejo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de soporte que sea necesario, según las recomendaciones locales. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de Onureg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la pirimidina, código ATC: L01BC07

Mecanismo de acción

Azacitidina es un inhibidor de la metiltransferasa de ADN y un modificador epigenético. Azacitidina se incorpora en al ADN y el ARN tras la captación celular y la biotransformación enzimática en nucleósidos trifosfatos. La incorporación de azacitidina en el ADN de las células de LMA modificó las vías epigenéticas mediante la inhibición de las metiltransferasas de ADN y la reducción de la metilación del ADN. Esto produjo una alteración de la expresión génica, incluida la reexpresión de genes que regulan la supresión tumoral, las vías inmunológicas, el ciclo celular y la diferenciación celular. La incorporación de azacitidina en el ARN de las células de LMA inhibió la metiltransferasa de ARN, redujo la metilación del ARN, disminuyó la estabilidad del ARN y la síntesis de proteínas.

Eficacia clínica y seguridad

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de Onureg en un estudio de fase 3 multicéntrico y controlado con placebo QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) con un diseño doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos que evaluó Onureg frente a placebo como tratamiento de mantenimiento en pacientes con LMA. Los pacientes incluidos tenían LMA *de novo*, LMA secundaria a un diagnóstico previo de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); los pacientes tenían ≥ 55 años y habían alcanzado una primera remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RCi) en 4 meses (+/- 7 días) tras recibir quimioterapia de inducción intensiva con o sin tratamiento de consolidación. Los pacientes no eran candidatos para un TCMH en el momento de la aleatorización, lo que incluía a pacientes que no tenían un donante para el trasplante o que eligieron no someterse a un TCMH.

Los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron el mejor tratamiento de soporte que el investigador consideró necesario. El mejor tratamiento de soporte incluyó, entre otros, tratamiento con transfusiones de eritrocitos, transfusiones de plaquetas, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, tratamiento con antibióticos, antivirales y/o antimicóticos, GCSF, tratamiento con antieméticos y soporte nutricional.

Los pacientes que alcanzaron una RC/RCi tras finalizar el tratamiento de inducción intensivo con o sin consolidación recibieron Onureg 300 mg (N = 236) o placebo (N = 233) una vez al día los días 1 a 14 de cada ciclo de 28 días. En caso de recaída de la enfermedad (5 % a 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea), se prolongó la pauta posológica a 21 días en ciclos de tratamiento repetidos

de 28 días según el criterio médico. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad (más de un 15 % de blastos en sangre periférica o médula ósea) o hasta una toxicidad inaceptable.

Un total de 472 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 entre los grupos de tratamiento con Onureg y el placebo. Las características demográficas y de la enfermedad basales en la población de pacientes con LMA estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento, como se muestra en la Tabla 3. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses (intervalo: 0,5 a 74,3 meses) en el grupo de Onureg frente a 5,7 meses (intervalo: 0,7 a 68,5 meses) en el grupo de placebo. Debido a la recaída de la LMA, se prolongó la pauta posológica a 300 mg/día durante 21 días a un total de 51 pacientes (21 %) que recibían Onureg y 40 pacientes (17 %) que recibían placebo.

De los 469 pacientes del estudio de fase 3 que recibieron el tratamiento, el 61 % (285/469) tenía 65 años o más y el 11 % (51/469) tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia de Onureg entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Tabla 3: Características demográficas y relacionadas con la enfermedad basales en el estudio CC-486-AML-001

Parámetro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Categoría de edad, n (%)		
<65 años	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 años a <75 años	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 años	28 (11,8)	24 (10,3)
Sexo, n (%)		
Masculino	118 (49,6)	127 (54,3)
Femenino	120 (50,4)	107 (45,7)
Raza, n (%)		
Blanca	216 (90,8)	197 (84,2)
Negra o afroamericana	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiática	6 (2,5)	20 (8,5)
Otra	12 (5,0)	11 (4,7)
No obtenida o no notificada	2 (0,8)	0 (0)
Estado funcional de 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 riesgo citogenético al diagnóstico, n (%)		
Riesgo intermedio ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Riesgo desfavorable ²	35 (14,7)	31 (13,2)

Parámetro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Clasificación inicial de LMA, n (%)		
LMA con anomalías genéticas recurrentes	39 (16,4)	46 (19,7)
LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia	49 (20,6)	42 (17,9)
Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento	2 (0,8)	0 (0)
LMA sin especificar	148 (62,2)	145 (62,0)
Datos faltantes	0 (0)	1 (0,4)
Tipo de LMA, n (%)		
Primaria (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secundaria	25 (10,5)	18 (7,7)
Estado de EMR en la aleatorización³, n (%)		
Negativo	133 (55,9)	111 (47,4)
Positivo	103 (43,3)	116 (49,6)
Datos faltantes	2 (0,8)	7 (3,0)

LMA = leucemia mieloide aguda, SMD = síndrome mielodisplásico, LMMC = leucemia mielomonocítica crónica, ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este, RC = remisión completa morfológica, RCi = RC morfológica con recuperación incompleta del recuento sanguíneo

¹El riesgo intermedio se definió como citogenética normal +8, t(9;11), u otra sin definir.

²El riesgo desfavorable se definió como citogenética compleja (≥ 3 anomalías): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - no t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); o t(9;22). Fuente para el riesgo intermedio y desfavorable: Guía para la LMA del *national comprehensive cancer network* (NCCN).

³El estado de enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea se determinó durante el periodo de selección mediante un análisis de citometría de flujo con un nivel de sensibilidad del 0,1 %.

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento de consolidación tras el tratamiento de inducción, tanto en el grupo de Onureg (78 %) como en el grupo de placebo (82 %); más del 90 % de estos pacientes en cada grupo de tratamiento recibió 1 o 2 ciclos de tratamiento de consolidación tras el tratamiento de inducción (Tabla 4).

Tabla 4: Tratamiento de consolidación en el estudio CC-486-AML-001

Parámetro	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Recibieron tratamiento de consolidación tras la inducción		
Sí, 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)
No, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Estado de RC/RCi en la aleatorización		
RC, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
RCi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Sin RC/RCi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Datos faltantes, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

RC = remisión completa; RCi = RC morfológica con recuperación incompleta del recuento sanguíneo.

^aEstos pacientes tenían valores basales de blastos en médula ósea inferiores al 5 %, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ y un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$.

La eficacia de Onureg en los pacientes adultos con LMA se estableció en función de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recaída (SLR).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio CC-486-AML-001 (población ITT)

Variables	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Supervivencia global		
Eventos de SG, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,69 (0,55; 0,86)	
Valor p	0,0009	
Supervivencia libre de recaída		
Eventos, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediana de SLR, meses (IC del 95 %)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,65 (0,52; 0,81)	
Valor p	0,0001	
Tiempo hasta la recaída		
Recaído, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediana de tiempo hasta la recaída, meses (IC del 95 %)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tiempo hasta la suspensión del tratamiento		
Suspensión del tratamiento, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediana de tiempo hasta la suspensión del tratamiento, meses (IC del 95 %)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Suspensión del tratamiento – recaída de la enfermedad, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IC = intervalo de confianza.

Los análisis de subgrupos previamente especificados de la SG y la SLR mostraron un efecto consistente del tratamiento con Onureg en los subgrupos demográficos y relacionados con la enfermedad incluidos el riesgo citogenético basal, el número de ciclos de consolidación previos recibidos y el estado de RC/RCi.

Las curvas de Kaplan-Meier muestran los resultados de SG (ver Figura 1) y SLR (ver Figura 2).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global: Onureg frente a placebo (población ITT)

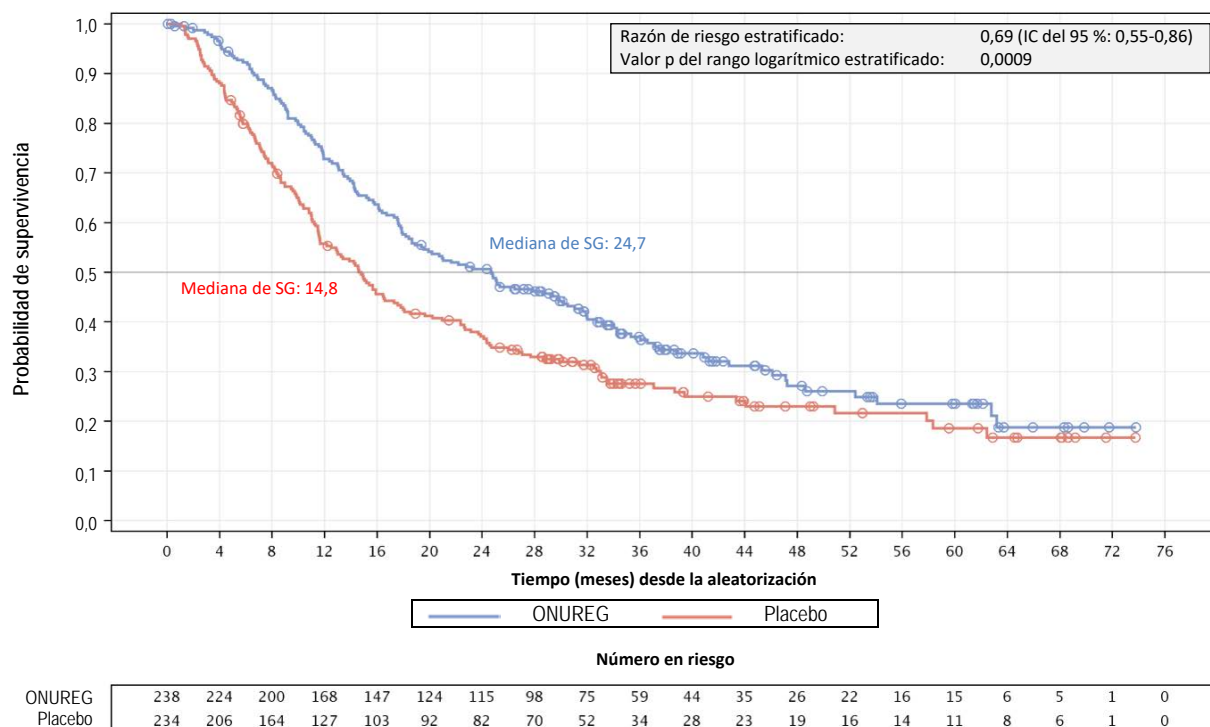
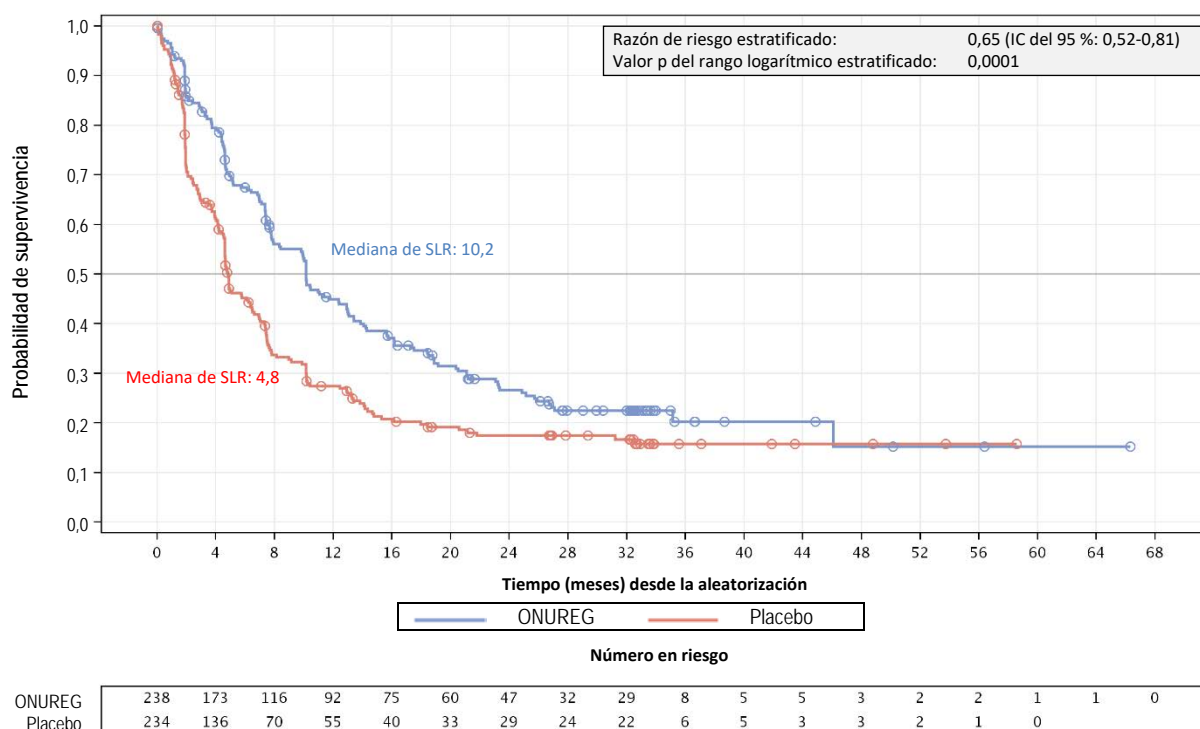


Figure 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recaída: Onureg frente a placebo (población ITT)



En los pacientes en los que se amplió la pauta posológica a 300 mg durante 21 días debido a la recaída de la enfermedad, la mediana de SG (22,8 meses con Onureg y 14,6 meses con el placebo) y la mediana de SLR (7,4 meses con Onureg y 4,6 meses con el placebo) fueron comparables con los resultados globales del estudio.

Onureg demostró un efecto favorable del tratamiento en cuanto a la SG en comparación con placebo en los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva y EMR negativa. El efecto del

tratamiento en cuanto a la SG fue más pronunciado en los pacientes con EMR positiva (razón de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] = 0,69; IC del 95 %: 0,51; 0,93) que en los pacientes con EMR negativa (HR = 0,81; IC del 95 %: 0,59; 1,12).

Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS)

La CdVRS se evaluó utilizando la escala de evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas para fatiga (escala FACIT-fatiga), el índice de utilidad sanitaria de cinco dimensiones y tres niveles (EQ-5D-3L) y la escala visual analógica (EVA). En la situación basal, los pacientes presentaban un nivel bajo de fatiga y un buen nivel de CdVRS, comparables en términos generales con los de la población general de edad similar. Este nivel de CdVRS se mantuvo en el tiempo con Onureg, en comparación con la situación basal y con el placebo. Tanto el tiempo hasta el deterioro definitivo como la proporción de pacientes con deterioro clínicamente significativo demostraron ser similares entre los que recibieron Onureg y el placebo. En general, los hallazgos demuestran que la CdVRS fue similar entre los grupos de tratamiento con Onureg y el placebo, sin ningún deterioro clínicamente significativo en el tiempo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La exposición fue por lo general lineal, con aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica; se observó una variabilidad interindividual alta. Las medias geométricas (coeficiente de variación [%CV]) de los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC tras la administración por vía oral de una dosis única de 300 mg fueron de 145,1 ng/ml (63,7) y 241,6 ng·h/ml (64,5), respectivamente. La administración de dosis múltiples con la pauta posológica recomendada no produjo ninguna acumulación del medicamento. La absorción de azacitidina fue rápida, con una mediana de $T_{\text{máx}}$ de 1 hora tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral media con respecto a la administración subcutánea (SC) fue de aproximadamente el 11 %.

Efecto de los alimentos

El impacto de los alimentos en la exposición de Onureg fue mínimo. Por lo tanto, Onureg se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Después de la administración por vía oral, la media geométrica del volumen de distribución aparente fue de 12,6 l/kg en una persona de 70 kg. La unión a proteínas plasmáticas de azacitidina fue del 6 % al 12 %.

Biotransformación

A partir de la información obtenida *in vitro*, el metabolismo de azacitidina no parece estar mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa.

Eliminación

La media geométrica del aclaramiento aparente fue de 1242 l/hora y la media geométrica de la semivida fue de aproximadamente 0,5 horas. Tras la administración intravenosa de ^{14}C -azacitidina a 5 pacientes oncológicos, la excreción urinaria acumulada fue del 85 % de la dosis radiactiva. La excreción en las heces representó <1 % de la radiactividad administrada durante 3 días. La excreción media de la radiactividad en la orina tras la administración por vía subcutánea de ^{14}C -azacitidina fue del 50 %. La cantidad de azacitidina sin alterar recuperada en la orina con respecto a la dosis fue <2 % tras la administración por vía subcutánea (SC) u oral. No se ha determinado la excreción en las heces tras la administración por vía oral.

Efectos farmacodinámicos

El efecto regulador epigenético de azacitidina en la reducción de la metilación global del ADN en la sangre se mantuvo con la exposición prolongada a 300 mg/día administrados durante 14 o 21 días en un ciclo de 28 días en neoplasias mieloides, incluidos pacientes con LMA de un estudio de fase 1/2. Se

observó una correlación positiva entre la exposición plasmática de azacitidina y el efecto farmacodinámico de la reducción de la metilación global del ADN en la sangre.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético (FC) poblacional de 286 pacientes con LMA, la edad (de 46 a 93 años) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la FC de Onureg. Por lo tanto, no es necesario modificar la dosis de Onureg, independientemente de la edad del paciente.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que la insuficiencia hepática afecte a la FC de forma clínicamente relevante, ya que azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. Un análisis FC poblacional determinó que la AST (8 a 155 U/l), la ALT (5 a 185 U/l) y la insuficiencia hepática leve ($BIL \leq LSN$ y $AST > LSN$, o BIL de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST) no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la FC de azacitidina. Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática moderada o grave ($BIL > 1,5$ veces el LSN y cualquier valor de AST) en la FC de azacitidina.

Insuficiencia renal

En pacientes oncológicos, se comparó la FC de azacitidina en 6 pacientes con función renal normal (aclaramiento de la creatinina $CLcr > 80$ ml/min) y 6 pacientes con insuficiencia renal grave ($CLcr < 30$ ml/min) tras la administración de dosis diarias por vía subcutánea (días 1 a 5) de $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. La insuficiencia renal grave aumentó la exposición de azacitidina en aproximadamente un 70 % tras la administración por vía subcutánea de dosis únicas y un 41 % tras la administración por vía subcutánea de dosis múltiples. Este aumento de la exposición no se correlacionó con un aumento de los acontecimientos adversos.

Un análisis de FC poblacional tras una dosis de 300 mg de Onureg determinó que los pacientes con insuficiencia renal leve ($CLcr: \geq 60$ a < 90 ml/min), moderada ($CLcr: \geq 30$ a < 60 ml/min) y grave ($CLcr: < 30$ ml/min) presentaron aumentos del 19 %, 25 % y 38 % en el AUC de azacitidina en plasma, respectivamente. El efecto de la insuficiencia renal grave en Onureg fue similar al observado en el estudio clínico de insuficiencia renal arriba referenciado con azacitidina inyectable (aumento de ~40 % en el AUC). La exposición de azacitidina (AUC) es aproximadamente un 75 % menor tras la administración por vía oral en relación con la exposición alcanzada tras la administración por vía SC; por lo tanto, un aumento en la exposición de aproximadamente un 40 % tras la administración por vía oral sigue considerándose seguro y tolerable. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de Onureg en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Raza/etnia

Se desconocen los efectos de la raza/etnia en la FC de Onureg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de toxicidad oral de 14 días en perros, se produjo mortalidad con dosis de 8 y $16 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. La dosis máxima tolerada (DMT) fue $4 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. Con 1 dosis o todas las dosis, se observaron pancitopenia correlacionada con hipoplasia de la médula ósea, depleción linfocítica, dilatación glandular/luminal y necrosis de células únicas de las criptas de la mucosa del intestino delgado y grueso y/o vacuolización hepatocelular centrilobular. A la DMT, estos hallazgos habían remitido parcial o completamente tras 3 semanas. Tras administraciones de azacitidina por vía parenteral con intervalos de dosis comparables, se observaron mortalidad y toxicidades similares en los órganos diana en roedores, perros y monos. Los datos preclínicos de los estudios de toxicidad a dosis repetidas de azacitidina no revelaron riesgos especiales para los seres humanos.

Azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*. Se evaluó el potencial carcinogénico de azacitidina en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra, cuando se administró por

vía intraperitoneal, tres veces por semana, durante 52 semanas. En ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal durante 50 semanas, se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares.

Estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44 % de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías de las costillas).

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra no tratadas produjo una disminución de la fertilidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y posnatal posterior. El tratamiento de ratas macho produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de preñez, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E572)

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina silicificada (E460, E551)

Recubrimiento de los comprimidos de Onureg 200 mg

Opadry II rosa que contiene:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Polietilenglicol/macrogoles (E1521)

Triacetina (E1518)

Óxido de hierro rojo (E172)

Recubrimiento de los comprimidos de Onureg 300 mg

Opadry II marrón que contiene:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Polietilenglicol/macrogoles (E1521)

Triacetina (E1518)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blísteres de nailon (OPA)/cloruro de polivinilo (PVC) con revestimiento de aluminio perforable a presión.

Tamaño de envase de 7 o 14 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Onureg es un medicamento citotóxico. Si el polvo de los comprimidos recubiertos con película entra en contacto con la piel, debe lavarse la piel inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si el polvo entra en contacto con membranas mucosas, la zona debe aclararse a fondo con agua.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/junio/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película
azacitidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de azacitidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para mayor información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Los comprimidos no se deben partir, triturar, disolver ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1556/001 (tamaño de envase de 7 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/21/1556/002 (tamaño de envase de 14 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Onureg 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película
azacitidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de azacitidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Ver el prospecto para mayor información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Los comprimidos no se deben partir, triturar, disolver ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1556/003 (tamaño de envase de 7 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/21/1556/004 (tamaño de envase de 14 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Onureg 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onureg 200 mg comprimidos
azacitidina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onureg 300 mg comprimidos
azacitidina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película azacitidina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Onureg y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onureg
3. Cómo tomar Onureg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onureg
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Onureg y para qué se utiliza

Qué es Onureg

Onureg es un medicamento para el cáncer que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antimetabolitos. Onureg contiene el principio activo azacitidina.

Para qué se utiliza Onureg

Onureg se utiliza para tratar a adultos con leucemia mieloide aguda (LMA). Se trata de un tipo de cáncer que afecta a la médula ósea y que puede causar problemas en la producción de células sanguíneas normales.

Onureg se utiliza para mantener la enfermedad controlada (remisión, cuando la enfermedad es menos grave o no está activa).

Cómo actúa Onureg

Onureg actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Azacitidina, el principio activo de Onureg, actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes. También reduce la producción de nuevo material genético (ARN y ADN). Se cree que estos efectos bloquean el crecimiento de las células cancerosas en la leucemia.

Consulte al médico o enfermero si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Onureg o por qué se le ha recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onureg

No tome Onureg

- si es alérgico a azacitidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está dando el pecho.

Advertencias y precauciones

Análisis de sangre

Le harán análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Onureg y durante el mismo para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente. Su médico decidirá con qué frecuencia se debe realizar análisis de sangre.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Onureg:

- cardenales o sangrado: se podrían deber a un recuento bajo de las células sanguíneas llamadas plaquetas;
- fiebre: se podría deber a una infección como consecuencia de tener los niveles de glóbulos blancos bajos, lo que es potencialmente mortal;
- diarrea, vómitos o náuseas (ganas de vomitar).

Azacitidina puede provocar una reacción inmunitaria grave llamada “síndrome de diferenciación” (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Su médico podría tener que modificarle la dosis o interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con Onureg. El médico puede recetarle otros medicamentos para ayudar a tratar estos síntomas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Onureg en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Onureg

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Onureg puede afectar a la manera en que actúan otros medicamentos. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa Onureg.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Los hombres no deben engendrar un niño mientras reciben tratamiento con Onureg.

Embarazo

No debe utilizarse Onureg durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé. Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

Anticoncepción

Si es mujer y puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tome Onureg y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento con Onureg. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tomen Onureg y durante 3 meses tras finalizar el tratamiento con Onureg.

Su médico le comentará cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted.

Lactancia

No debe dar de mamar mientras tome Onureg ya que puede ser perjudicial para su hijo.

Fertilidad

Onureg puede afectar a su capacidad para tener hijos. Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas o herramientas

Puede sentirse cansado o débil o tener problemas de concentración. Si le ocurre esto o si tiene otros efectos adversos, no conduzca ni utilice máquinas o herramientas.

Onureg contiene lactosa

Onureg contiene lactosa. Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Onureg contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Onureg

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada es de 300 mg por vía oral una vez al día.
- Su médico puede reducirle la dosis a 200 mg una vez al día.

Onureg se administra en ciclos de tratamiento de 28 días.

- Onureg se toma cada día durante los primeros 14 días de cada ciclo de 28 días.
- Esto va seguido de un periodo sin tratamiento de 14 días durante el resto del ciclo.

Su médico le indicará la dosis de Onureg que debe tomar. El médico puede decidir:

- prolongar el tratamiento más allá de los 14 días de cada ciclo de tratamiento;
- reducirle la dosis o interrumpirle temporalmente el tratamiento;
- reducirle el tratamiento a 7 días.

Tome siempre Onureg de la forma indicada por su médico.

Su médico le dará un medicamento que ayuda a reducir las náuseas (ganas de vomitar) y los vómitos. Tomará este medicamento 30 minutos antes de cada comprimido de Onureg, durante el primer y el segundo ciclo de tratamiento. En caso necesario, su médico le indicará que lo tome durante un periodo más largo.

Toma de este medicamento

- Tome Onureg una vez al día - a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso lleno de agua.
- A fin de garantizar que recibe la dosis correcta, no debe partir, triturar, disolver ni masticar los comprimidos.
- Puede tomar el medicamento con alimentos o entre comidas.

Si vomita después de tomar un comprimido, no tome otra dosis el mismo día. Más bien, debe esperar al día siguiente para tomarse la próxima dosis programada. No tome dos dosis el mismo día.

Si el polvo de un comprimido roto le toca la piel, debe lavarse la piel inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si el polvo entra en contacto con los ojos, la nariz o la boca, la zona debe aclararse a fondo con agua.

Si toma más Onureg del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Si es posible, lleve el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar Onureg

Si olvida tomar Onureg a su hora habitual, tómese su dosis en cuanto se acuerde el mismo día y tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado o vomitado.

Si interrumpe el tratamiento con Onureg

No deje de tomar Onureg a menos que el médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Onureg:

- cardenales o sangrado: se podrían deber a un recuento bajo de las células sanguíneas llamadas plaquetas;
- fiebre: se podría deber a una infección como consecuencia de tener los niveles de glóbulos blancos bajos, lo que es potencialmente mortal;
- diarrea, vómitos o náuseas (ganas de vomitar).

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- estreñimiento;
- dolor en el abdomen;
- infecciones de nariz, de los senos paranasales y la garganta;
- infección de los pulmones;
- cansancio o debilidad;
- pérdida del apetito
- dolor que afecta a diferentes partes del cuerpo, que puede variar entre un dolor punzante y un dolor constante;
- rigidez de las articulaciones;
- dolor de espalda.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- gripe;
- infección del tracto urinario;
- alergia estacional;
- ansiedad;
- pérdida de peso.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción inmunitaria grave (síndrome de diferenciación) que puede provocar fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción, disminución de la orina, presión arterial baja (hipotensión), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento rápido de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onureg

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Onureg

- El principio activo es azacitidina. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg o 300 mg de azacitidina.
- Los demás componentes son croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E572), manitol (E421) y celulosa microcristalina silicificada (E460, E551).
- El recubrimiento del comprimido de 200 mg, Opadry II rosa, contiene: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, polietilenglicol/macrogoles (E1521), triacetina (E1518) y óxido de hierro rojo (E172). Ver sección 2 “Onureg contiene sodio”.
- El recubrimiento del comprimido de 300 mg, Opadry II marrón, contiene: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, polietilenglicol/macrogoles (E1521), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Ver sección 2 “Onureg contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Onureg 200 mg comprimidos recubiertos con película son de color rosa y oblongos con “200” impreso en una cara y “ONU” en la otra cara.

Onureg 300 mg comprimidos recubiertos con película son de color marrón y oblongos con “300” impreso en una cara y “ONU” en la otra cara.

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blísteres de aluminio.

Cada envase contiene 7 o 14 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.