

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onureg 200 mg comprimés pelliculés
Onureg 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Onureg 200 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'azacitidine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 3,61 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Onureg 300 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'azacitidine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 5,42 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Onureg 200 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé ovale de couleur rose, de 17,0 x 7,6 mm, portant la mention « 200 » gravée sur une face et la mention « ONU » gravée sur l'autre face.

Onureg 300 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé ovale de couleur marron, de 19,0 x 9,0 mm, portant la mention « 300 » gravée sur une face et la mention « ONU » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onureg est indiqué pour le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Onureg doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de médicaments de chimiothérapie.

Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques 30 minutes avant la prise de chaque dose d'Onureg pendant les deux premiers cycles. Si le patient n'a pas présenté de nausées et vomissements, la prophylaxie antiémétique peut être arrêtée après le deuxième cycle (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg d'azacitidine par voie orale une fois par jour. Chaque cycle répété consiste en une période de traitement de 14 jours suivie d'une période sans traitement de 14 jours (cycle de traitement de 28 jours).

Le traitement par Onureg doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse soit $\leq 15\%$ ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir les recommandations pour les modifications du schéma posologique en cas de rechute de la maladie).

Onureg ne doit pas être utilisé de façon interchangeable avec l'azacitidine injectable en raison des différences en matière d'exposition, de posologie et de schéma thérapeutique. Il est recommandé aux professionnels de santé de vérifier le nom du médicament, la dose et la voie d'administration.

Analyses biologiques

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant l'instauration du traitement. Une surveillance complète de la numération formule sanguine est également recommandée toutes les deux semaines pendant les deux premiers cycles (56 jours), toutes les deux semaines pendant les deux cycles suivants après un ajustement posologique, puis une fois par mois, avant le début des cycles de traitements suivants (voir rubrique 4.4).

Modification du schéma posologique en cas de rechute de la LAM

En cas de rechute de la maladie, avec observation d'un taux de blastes de 5 % à 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, en association avec un bilan clinique, une extension du schéma posologique de 14 à 21 jours de cycles de 28 jours répétés doit être envisagée. La durée d'administration ne doit pas dépasser 21 jours pendant toute période de 28 jours. Le traitement par Onureg doit être arrêté si le taux de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse est supérieur à 15 %, ou à l'appréciation du médecin.

Ajustement posologique en cas d'effets indésirables

En cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques, des modifications posologiques en fonction des données cliniques et biologiques sont recommandées (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques

Critère*	Action recommandée
Neutropénie de grade 4 ou neutropénie de grade 3 avec fièvre	<u>Première occurrence</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrompre le traitement par Onureg. Après retour des polynucléaires neutrophiles (PNN) à un grade ≤ 2, reprendre le cycle de traitement à la même dose.• Si le tableau clinique le justifie, administrer un traitement de support tel qu'un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) (voir rubrique 4.4).
	<u>Survenue lors de deux cycles consécutifs</u> <ul style="list-style-type: none">• Interrompre le traitement par Onureg. Après retour des PNN à un grade ≤ 2, reprendre le cycle de traitement à dose réduite, soit 200 mg.• Si la toxicité persiste après la réduction de dose, diminuer de 7 jours la durée d'administration.• Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée d'administration, arrêter le traitement par Onureg.• Si le tableau clinique le justifie, administrer un traitement de support tel que G-CSF (voir rubrique 4.4).

Critère*	Action recommandée
Thrombopénie de grade 4 ou thrombopénie de grade 3 avec saignements	<u>Première occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Onureg. Après retour des plaquettes à un grade ≤ 2, reprendre le cycle de traitement à la même dose. <u>Survenue lors de deux cycles consécutifs</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Onureg. Après retour des plaquettes à un grade ≤ 2, reprendre le cycle de traitement à dose réduite, soit 200 mg. • Si la toxicité persiste après la réduction de dose, diminuer de 7 jours la durée d'administration. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée d'administration, arrêter le traitement par Onureg.
Nausées, vomissements ou diarrhée de grade ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Onureg. Après régression de la toxicité à un grade ≤ 1, reprendre le cycle de traitement à la même dose. • Administrer un traitement de support tel qu'un antiémétique et traiter la diarrhée dès l'apparition des symptômes (voir rubrique 4.4). • En cas de réapparition de l'événement, interrompre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 et réduire la dose à 200 mg. • Si la toxicité persiste après la réduction de dose, diminuer de 7 jours la durée d'administration. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée d'administration, arrêter le traitement par Onureg.
Autres effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Onureg et administrer un traitement de support conformément aux recommandations locales. Après régression de la toxicité à un grade ≤ 1, reprendre le cycle de traitement à la même dose. • En cas de réapparition de la toxicité, interrompre le traitement par Onureg jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 et réduire la dose à 200 mg. • Si la toxicité persiste après la réduction de dose, diminuer de 7 jours la durée d'administration. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée d'administration, arrêter le traitement par Onureg.

* Grade 1 : intensité légère ; grade 2 : intensité modérée ; grade 3 : intensité sévère ; grade 4 : mise en jeu du pronostic vital. Les grades de toxicité sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Doses oubliées ou différées

En cas d'oubli d'une dose d'Onureg, ou si la dose n'a pas été prise au moment habituel, elle doit être prise dès que possible le même jour. La prochaine dose prévue doit ensuite être prise au moment habituel le lendemain. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour.

En cas de vomissements après la prise d'une dose, le patient ne doit pas prendre une autre dose le même jour, mais revenir au schéma d'administration habituel le lendemain.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, Onureg peut être administré sans ajustement de la dose initiale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale (BIL) \leq limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférases (ASAT) $>$ LSN ou BIL 1 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur des ASAT (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (BIL $>$ 1,5 à 3 x LSN) ou sévère (BIL $>$ 3 x LSN), des contrôles plus fréquents doivent être effectués afin que l'apparition d'effets indésirables puisse être détectée et la posologie doit être ajustée de façon appropriée (voir tableau 1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Onureg chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Onureg peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés, dissous ou croqués/mâchés (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité hématologique

Le traitement par Onureg peut entraîner une neutropénie, une thrombopénie et une neutropénie fébrile (voir la rubrique 4.8 pour les fréquences). La prise en charge des toxicités hématologiques peut nécessiter une interruption du traitement par Onureg, une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement. Il doit être recommandé aux patients de signaler rapidement tout épisode fébrile. Il doit être recommandé aux patients ayant un taux faible de plaquettes de signaler les premiers signes ou symptômes de saignements. Des traitements de support tels qu'antibiotiques et/ou antipyrétiques pour la prise en charge des infections et de la fièvre et G-CSF pour la neutropénie doivent être administrés en fonction des caractéristiques individuelles du patient, de la réponse au traitement et conformément aux recommandations cliniques en vigueur (voir rubrique 4.2, tableau 1).

Toxicité gastro-intestinale

Les toxicités gastro-intestinales étaient les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Onureg (voir rubrique 4.8). Les patients doivent recevoir une prophylaxie antiémétique pendant les deux premiers cycles de traitement par Onureg (voir rubrique 4.2). La diarrhée doit être traitée rapidement dès l'apparition des symptômes. La prise en charge des toxicités gastro-intestinales peut nécessiter une interruption du traitement par Onureg, une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Intolérance au lactose

Les comprimés d'Onureg contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été réalisé d'études cliniques formelles d'interactions médicamenteuses avec l'azacitidine.

En cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments anticancéreux, des précautions et une surveillance sont recommandées, car la possibilité d'un effet pharmacodynamique antagoniste, additif ou synergique ne peut être exclue. Ces effets peuvent dépendre de la dose, de la séquence et du schéma d'administration.

Après administration concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole), la modification de l'exposition d'Onureg était minime. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Onureg et d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres agents modifiant le pH.

Une étude *in vitro* de l'azacitidine réalisée sur microsomes hépatiques humains a indiqué que l'azacitidine n'était pas métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, des interactions avec les inducteurs ou les inhibiteurs des CYP sont considérées comme peu probables (voir rubrique 5.2).

Des effets inhibiteurs ou inducteurs cliniquement significatifs de l'azacitidine sur le métabolisme des substrats du cytochrome P450 sont peu probables (voir rubrique 5.2). Aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue en cas d'administration concomitante d'Onureg avec des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1 et OAT3, des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP1B3 ou du transporteur de cations organiques (OCT) OCT2.

L'azacitidine n'est pas un substrat de la P-gp ; par conséquent, il n'est pas attendu d'interactions entre l'azacitidine et les inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent être informés qu'ils ne doivent pas concevoir pendant le traitement et qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation d'Onureg chez la femme enceinte. Les études effectuées chez la souris et le rat ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Compte tenu des résultats des études effectuées chez l'animal et du mécanisme d'action du médicament, Onureg n'est pas recommandé pendant la grossesse, (en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue), et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les bénéfices du traitement doivent être évalués au cas par cas au regard du risque possible pour le fœtus. En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente ou chez la partenaire d'un patient pendant le traitement par Onureg, le (la) patient(e) doit être informé(e) du risque possible pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'azacitidine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables graves possibles chez l'enfant allaité, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Onureg (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'azacitidine sur la fertilité humaine. Chez l'animal, des effets indésirables de l'azacitidine sur la fertilité des mâles ont été documentés (voir rubrique 5.3). Il doit être recommandé aux patients qui souhaitent concevoir de se faire conseiller sur la préservation de la fertilité et la cryoconservation des ovules ou du sperme avant le début du traitement par Onureg.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Onureg a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue a été rapportée pendant le traitement par Onureg. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées (64,8 %), vomissements (59,7 %), diarrhée (50,4 %), neutropénie (44,5 %), fatigue/asthénie (44,1 %)⁵, constipation (38,6 %), thrombopénie (33,5 %), douleurs abdominales (21,6 %)⁴, infection respiratoire (17 %)², arthralgies (13,6 %), diminution de l'appétit (12,7 %), neutropénie fébrile (11,9 %), dorsalgies (11,9 %), leucopénie (10,6 %), douleurs dans les extrémités (10,6 %) et pneumonie (10,2 %)¹.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 16,1 % des patients recevant Onureg. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la neutropénie fébrile (6,8 %) et la pneumonie (5,1 %)¹.

Le traitement par Onureg a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 6,8 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement sont : nausées (2,1 %), diarrhée (1,7 %) et vomissements (1,3 %).

Des interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ont été rapportées chez 36,4 % des patients qui recevaient Onureg. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement sont notamment : neutropénie (19,9 %), thrombopénie (8,5 %), nausées (5,5 %), diarrhée (4,2 %), vomissements (3,8 %), pneumonie (3,4 %)¹, leucopénie (2,5 %), neutropénie fébrile (2,1 %) et douleurs abdominales (2,1%)⁴.

Des réductions de la dose en raison de la survenue d'un effet indésirable ont été rapportées chez 14 % des patients qui recevaient Onureg. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose étaient notamment : neutropénie (5,5 %), diarrhée (3,4 %), thrombopénie (1,7 %) et nausées (1,7 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 2 présente les catégories d'effets indésirables par fréquence rapportés dans l'étude pivot de phase III d'Onureg. Au total, 236 patients ont reçu Onureg. La durée médiane de traitement était de 11,6 mois (plage : 0,5 à 74,3 mois) dans le bras Onureg.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous en fonction de la fréquence la plus élevée observée.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LAM recevant un traitement de maintenance par Onureg

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables de tous grades / Fréquence ^a
Infections et infestations	Très fréquent Pneumonie ^{1, 6} , infection respiratoire ² Fréquent Grippe, infection urinaire ³ , bronchite, rhinite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Neutropénie, thrombopénie ⁶ , neutropénie fébrile ⁶ , leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent Anxiété
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales ⁴
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent Arthralgies, dorsalgies, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue/asthénie ⁵
Investigations	Fréquent Perte de poids

^a Tous les événements indésirables survenus chez au moins 5,0 % des patients du bras Onureg et à une fréquence plus élevée d'au moins 2,0 % que dans le bras placebo.

¹ Les termes groupés comprennent : pneumonie, aspergillose broncho-pulmonaire, infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie atypique, pneumonie bactérienne et pneumonie fongique.

² Les termes groupés comprennent : infection des voies respiratoires supérieures, infection respiratoire et infection respiratoire virale.

³ Les termes groupés comprennent : infection urinaire, infection urinaire bactérienne, infection urinaire à *Escherichia* et cystite.

⁴ Les termes groupés comprennent : douleurs abdominales, douleur abdominale haute, gêne abdominale et douleurs gastro-intestinales.

⁵ Les termes groupés comprennent : fatigue et asthénie.

⁶ Effets indésirables dont au moins un cas a été considéré comme engageant le pronostic vital (si l'évolution était le décès, l'effet indésirable était inclus dans les cas de décès).

Description de certains effets indésirables

Toxicité hématologique

Des cas *de novo* ou une aggravation de grade ≥ 3 de neutropénie (41,1 %), thrombopénie (22,5 %) ou neutropénie fébrile (11,4 %) étaient des effets indésirables rapportés fréquemment chez les patients traités par Onureg. Le premier événement de neutropénie, thrombopénie ou neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 est survenu au cours des deux premiers cycles chez respectivement 19,9 %, 10,6 % et 1,7 % des patients traités par Onureg. Pour les recommandations concernant la surveillance et la prise en charge, voir la rubrique 4.2.

Toxicité gastro-intestinale

Les toxicités gastro-intestinales étaient les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Onureg. Des nausées (64,8 %), vomissements (59,7 %) et diarrhées (50,4 %) ont été rapportés chez les patients traités par Onureg. Des diarrhées de grade ≥ 3 sont apparues chez 5,1 % des patients et des nausées et vomissements de grade ≥ 3 sont apparus chez respectivement 3,0 % et 2,5 % des patients traités par Onureg. Le premier épisode de nausées, vomissements ou diarrhée de grade 3 ou 4 est survenu au cours des deux premiers cycles chez respectivement 1,7 %, 3,0 % et 1,3 % des patients traités par Onureg. Pour les recommandations concernant la surveillance et la prise en charge, voir la rubrique 4.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance de la numération de la formule sanguine appropriée et si nécessaire, un traitement de support doit être mis en place conformément aux recommandations locales. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage d'Onureg.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine, Code ATC : L01BC07

Mécanisme d'action

L'azacitidine est un inhibiteur des ADN méthyltransférases et un modificateur épigénétique. L'azacitidine est incorporée dans l'ADN et l'ARN après captation cellulaire et biotransformation enzymatique en nucléotide triphosphate. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN des cellules de LAM modifie les mécanismes épigénétiques par le biais de l'inhibition des ADN méthyltransférases et de la réduction de la méthylation de l'ADN. Cela entraîne une modification de l'expression génique, incluant une ré-expression des gènes régulant la suppression tumorale, les voies immunitaires, le cycle cellulaire et la différenciation cellulaire. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ARN des cellules de LAM inhibe les ARN méthyltransférases, réduit la méthylation de l'ARN et diminue la stabilité de l'ARN et la synthèse protéique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'Onureg ont été étudiées dans l'étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles QUAZAR AML-001 (étude CC-486-AML-001), visant à évaluer Onureg par rapport au placebo en traitement de maintenance chez des patients atteints de LAM. Les patients inclus présentaient une LAM *de novo*, une LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (SMD) diagnostiqué antérieurement ou une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ; les patients étaient âgés de 55 ans et plus et avaient obtenu une première rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) au cours des 4 mois (\pm 7 jours) suivant une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation. Les patients n'étaient pas éligibles à une GCSH au moment de la randomisation ; cela incluait les patients pour lesquels un donneur n'était pas disponible et ceux qui avaient choisi de ne pas recevoir de GCSH.

Dans les deux bras de traitement, les patients recevaient les meilleurs soins de support jugés nécessaires par l'investigateur. Les meilleurs soins de support incluaient, mais sans s'y limiter, l'administration de transfusions de globules rouges (GR), de transfusions de plaquettes, d'agents stimulant l'érythropoïèse, d'antibiotiques, d'antiviraux et/ou d'antifongiques, de G-CSF, d'antiémétiques et un soutien nutritionnel.

Les patients ayant obtenu une RC ou une RCi après la fin d'une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation recevaient Onureg 300 mg (N = 236) ou le placebo (N = 233) une fois par jour les jours 1 à 14 de chaque cycle de 28 jours. En cas de rechute de la maladie (taux de blastes de 5 % à 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse), à l'appréciation du médecin, la durée d'administration était augmentée à 21 jours de cycles de traitement de 28 jours répétés. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (taux de blastes supérieur à 15 % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse) ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Au total, 472 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans les bras de traitement par Onureg ou placebo. Comme le montre le tableau 3, les caractéristiques démographiques et cliniques de la population atteinte de LAM étaient équilibrées entre les bras de traitement. La durée médiane de traitement était de 11,6 mois (plage : 0,5 à 74,3 mois) dans le bras Onureg contre 5,7 mois (plage : 0,7 à 68,5 mois) dans le bras placebo. Au total, le schéma posologique a été étendu à 300 mg pendant 21 jours en raison d'une rechute de la LAM chez 51 patients (21 %) recevant Onureg et 40 patients (17 %) recevant le placebo.

Sur les 469 patients inclus dans l'étude de phase III recevant le traitement, 61 % (285/469) étaient âgés de 65 ans et plus et 11 % (51/469) étaient âgés de 75 ans et plus. En général, il n'a pas été observé de différences en termes de sécurité ou d'efficacité d'Onureg entre ces patients et les patients plus jeunes.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques initiales dans l'étude CC-486-AML-001

Paramètre	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Âge (ans)		
Médiane (min, max)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Tranche d'âge, n (%)		
< 65 ans	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 ans à < 75 ans	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 ans	28 (11,8)	24 (10,3)
Sexe, n (%)		
Hommes	118 (49,6)	127 (54,3)
Femmes	120 (50,4)	107 (45,7)
Groupe ethnique, n (%)		
Blancs	216 (90,8)	197 (84,2)
Noirs ou Afro-américains	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiatiques	6 (2,5)	20 (8,5)
Autre	12 (5,0)	11 (4,7)
Non enregistré ou rapporté	2 (0,8)	0 (0)
Indice de performance 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)
Statut de risque cytogénétique au moment du diagnostic, n (%)		
Risque intermédiaire ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Risque élevé ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Classification initiale de la LAM, n (%)		
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	39 (16,4)	46 (19,7)
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	49 (20,6)	42 (17,9)
Néoplasies myéloïdes post-traitement	2 (0,8)	0 (0)
LAM sans spécification particulière	148 (62,2)	145 (62,0)
Données manquantes	0 (0)	1 (0,4)
Type de LAM, n (%)		
Primitive (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secondaire	25 (10,5)	18 (7,7)

Paramètre	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Statut de MRM au moment de la randomisation³, n (%)		
Négatif	133 (55,9)	111 (47,4)
Positif	103 (43,3)	116 (49,6)
Données manquantes	2 (0,8)	7 (3,0)

LAM = leucémie aiguë myéloïde ; SMD = syndrome myélodysplasique ; LMMC = leucémie myéломonocytaire chronique ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; RC = rémission morphologique complète ; RCi = rémission morphologique complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine.

¹ Le risque intermédiaire était défini par : cytogénétique normale, trisomie 8, translocation t(9;11) ou autre anomalie non définie.

² Le risque élevé était défini par une cytogénétique complexe (≥ 3 anomalies) : -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 - non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9) ou t(9;22). Source pour la définition des risques intermédiaire et élevé : National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³ La MRM dans la moelle osseuse était mesurée pendant la période de sélection par cytométrie en flux à un niveau de sensibilité de 0,1 %.

La majorité des patients avaient reçu un traitement de consolidation après le traitement d'induction, tant dans le bras Onureg (78 %) que dans le bras placebo (82 %) ; dans chaque bras de traitement, plus de 90 % de ces patients avaient reçu un ou deux cycles de traitement de consolidation après la chimiothérapie d'induction (tableau 4).

Tableau 4 : Traitement de consolidation dans l'étude CC-486-AML-001

Paramètre	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Ayant reçu un traitement de consolidation après l'induction		
Oui, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cycle, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cycles, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cycles, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Non, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Statut de RC/RCi au moment de la randomisation		
RC, % (n)	183 (76,9)	177 (75,6)
RCi, % (n)	50 (21,0)	44 (18,8)
Non en RC/RCi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Données manquantes, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

RC = rémission complète ; RCi = rémission morphologique complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine.

^a Ces patients avaient à l'inclusion un taux de blastes médullaires < 5 %, un taux de PNN < 1 x 10⁹ et un taux de plaquettes < 100 x 10⁹.

L'efficacité d'Onureg chez les patients adultes atteints de LAM a été établie sur la base de la survie globale (SG) et de la survie sans rechute (SSR).

Une synthèse des résultats d'efficacité est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude CC-486-AML-001 (population ITT)

Critère d'évaluation	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Survie globale		
Événements de SG, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
SG médiane, mois (IC à 95 %)	24,7 (18,7 ; 30,5)	14,8 (11,7 ; 17,6)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,69 (0,55 ; 0,86)	
Valeur p	0,0009	

Critère d'évaluation	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Survie sans rechute		
Événements, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
SSR médiane, mois (IC à 95 %)	10,2 (7,9 ; 12,9)	4,8 (4,6 ; 6,4)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,65 (0,52 ; 0,81)	
Valeur p	0,0001	
Délai jusqu'à la rechute		
Ayant rechuté, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Délai médian jusqu'à la rechute, mois (IC à 95 %)	10,2 (8,3 ; 13,4)	4,9 (4,6 ; 6,4)
Délai jusqu'à l'arrêt du traitement		
Ayant arrêté le traitement, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement, mois (IC à 95 %)	11,4 (9,8 ; 13,6)	6,1 (5,1 ; 7,4)
Ayant arrêté le traitement – rechute de la maladie, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IC = intervalle de confiance.

Les analyses en sous-groupes prédéfinies de la SG et de la SSR ont montré un effet du traitement uniforme pour Onureg dans tous les sous-groupes stratifiés en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques, incluant le risque cytogénétique lors de l'inclusion, le nombre de cycles de consolidation antérieurs reçus et le statut de RC/RCi.

Les courbes de Kaplan-Meier présentent les résultats de SG (voir figure 1) et de SSR (voir figure 2).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale : Onureg versus placebo (population ITT)

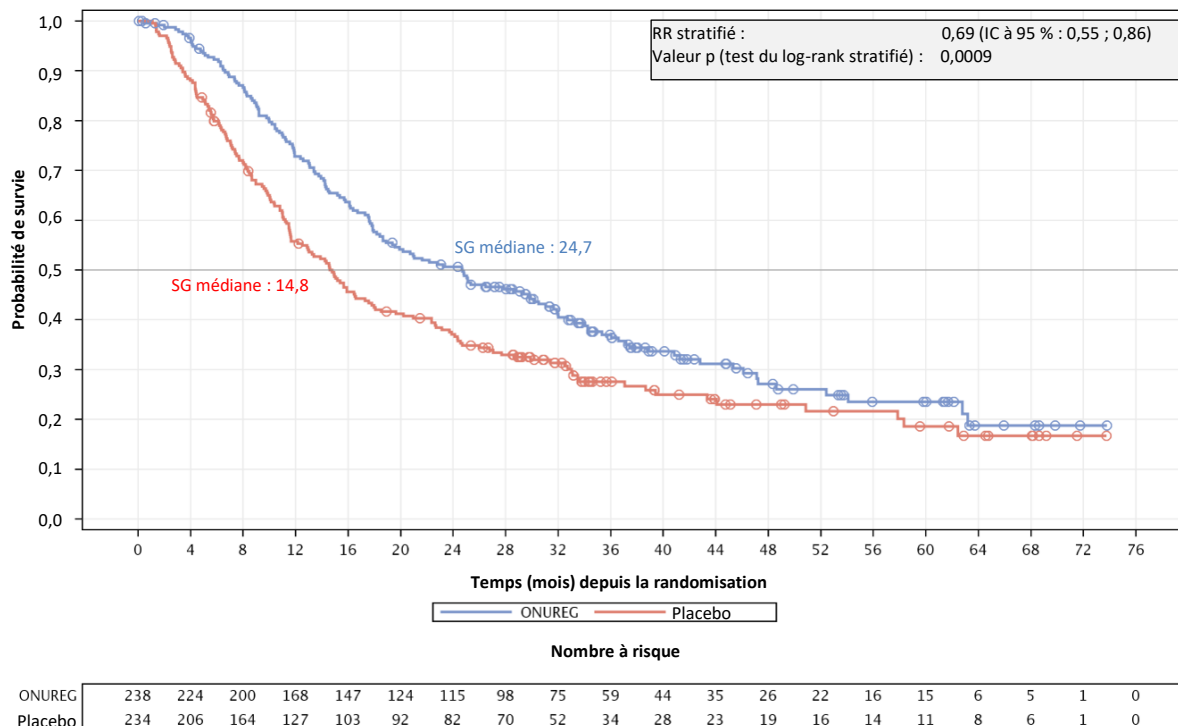
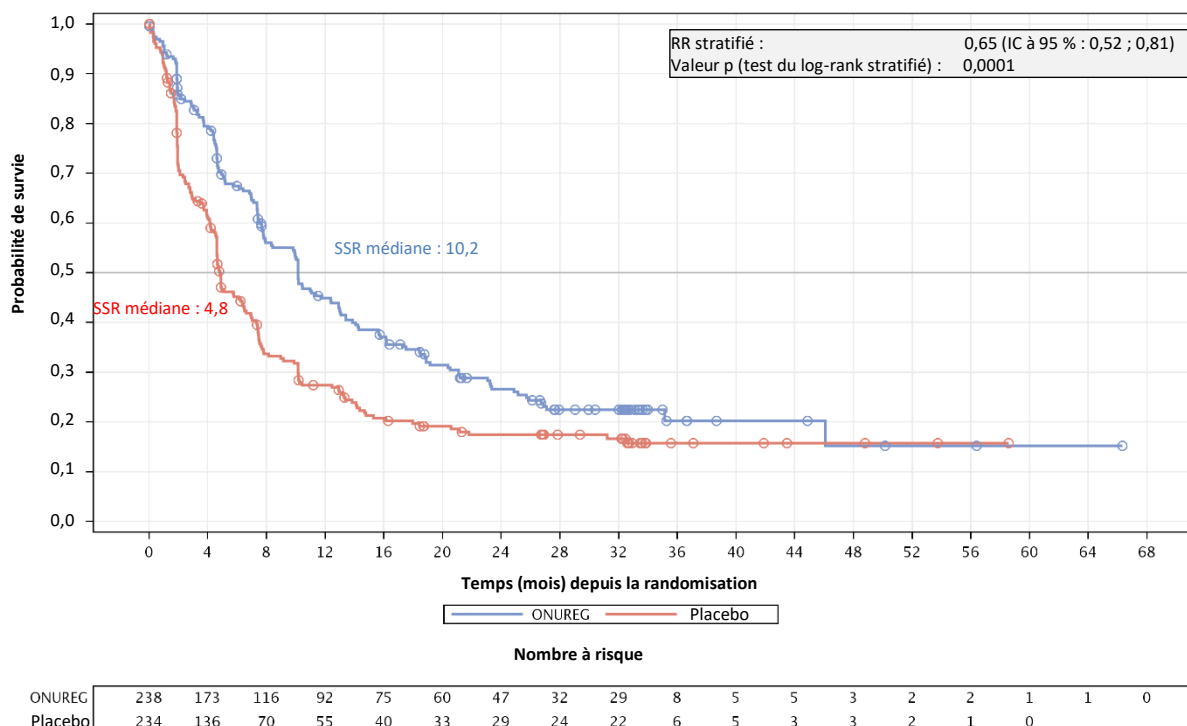


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans rechute : Onureg versus placebo (population ITT)



Chez les patients pour lesquels le schéma posologique avait été étendu à 300 mg pendant 21 jours en raison d'une rechute de la maladie, les résultats en termes de SG médiane (22,8 mois avec Onureg et 14,6 mois avec le placebo) et de SSR médiane (7,4 mois avec Onureg et 4,6 mois avec le placebo) étaient comparables aux résultats globaux de l'étude.

Par rapport au placebo, il a été observé avec Onureg un effet du traitement favorable sur la SG, chez les patients ayant un statut de maladie résiduelle minimale (MRM) positif comme chez les patients ayant un statut négatif. L'effet du traitement sur la SG était plus notable chez les patients avec MRM positive (RR = 0,69 ; IC à 95 % : 0,51 ; 0,93) que chez les patients avec MRM négative (RR = 0,81 ; IC à 95 % : 0,59 ; 1,12).

Qualité de vie liée à la santé (QdVLS)

La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) a été évaluée à l'aide de l'échelle de fatigue du questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (FACIT- échelle de fatigue), de l'indice de l'état de santé du questionnaire à cinq dimensions et trois niveaux EQ-5D-3L et d'une échelle visuelle analogique (EVA). À l'inclusion, les patients présentaient un niveau faible de fatigue et un niveau satisfaisant de QdVLS, généralement comparable à ceux de la population générale du même âge. Ce niveau de QdVLS a été maintenu au cours du temps avec Onureg par rapport à l'inclusion, ainsi que par rapport au placebo. Le délai jusqu'à la détérioration définitive de l'état de santé et le pourcentage de patients présentant une détérioration cliniquement significative étaient comparables chez les patients recevant Onureg ou le placebo. Globalement, les résultats démontrent que la QdVLS était comparable dans les bras Onureg et placebo, sans détérioration cliniquement significative au cours du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'exposition était généralement linéaire, avec des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition systémique ; une variabilité interindividuelle élevée a été observée. Après administration par voie orale d'une dose unique de 300 mg, les moyennes géométriques (coefficient de variation

[CV]) des valeurs de la C_{\max} et de l'ASC étaient respectivement de 145,1 ng/mL (63,7 %) et 241,6 ng.h/mL (64,5 %). Des administrations répétées selon le schéma posologique recommandé n'ont pas entraîné d'accumulation du médicament. L'absorption de l'azacitidine était rapide, avec un T_{\max} médian de 1 heure après administration. Par rapport à l'administration par voie sous-cutanée (SC), la biodisponibilité orale moyenne était d'environ 11 %.

Effet des aliments

L'effet des aliments sur l'exposition d'Onureg était minime. Par conséquent, Onureg peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Après administration par voie orale, la moyenne géométrique du volume de distribution apparent était de 12,6 L/kg pour un sujet de 70 kg. La liaison de l'azacitidine aux protéines plasmatiques était de 6 % à 12 %.

Biotransformation

Selon les données *in vitro*, les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ne semblent pas intervenir dans le métabolisme de l'azacitidine. L'azacitidine subit une hydrolyse spontanée et une désamination par la cytidine désaminase.

Élimination

Les moyennes géométriques de la clairance apparente et de la demi-vie étaient respectivement de 1 242 L/h et d'environ 0,5 heure. Après administration par voie intraveineuse de ^{14}C -azacitidine chez 5 patients atteints d'un cancer, l'excrétion urinaire cumulée représentait 85 % de la dose radioactive. L'excrétion fécale représentait moins de 1 % de la radioactivité administrée sur trois jours. Après administration par voie sous-cutanée (SC) de ^{14}C -azacitidine, l'excrétion moyenne de la radioactivité dans les urines était de 50 %. Après administration par voie orale ou sous-cutanée, la quantité d'azacitidine sous forme inchangée récupérée dans les urines était inférieure à 2 % de la dose. L'excrétion fécale après administration orale n'a pas été mesurée.

Effets pharmacodynamiques

Dans les leucémies myéloïdes, l'effet de régulation épigénétique de l'azacitidine sur la réduction de la méthylation globale de l'ADN dans le sang a été maintenu avec l'administration prolongée de 300 mg par jour pendant 14 ou 21 jours d'un cycle de 28 jours, y compris chez les patients atteints de LAM inclus dans une étude de phase I/II. Il a été observé une corrélation positive entre l'exposition plasmatique de l'azacitidine et l'effet pharmacodynamique de réduction de la méthylation globale de l'ADN dans le sang.

Populations particulières

Sujets âgés

Dans une analyse pharmacocinétique (PK) de population portant sur les données de 286 patients atteints de LAM, l'âge (46 à 93 ans) n'avait pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique d'Onureg. Par conséquent, aucune modification de la dose d'Onureg n'est nécessaire, quel que soit l'âge du patient.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'études formelles chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il est peu probable que l'insuffisance hépatique modifie dans une mesure cliniquement significative la pharmacocinétique, puisque l'azacitidine subit une hydrolyse spontanée et une désamination par la cytidine désaminase. Une analyse PK de population a montré que les taux d'ASAT (8 à 155 U/L), d'ALAT (5 à 185 U/L) et l'insuffisance hépatique légère ($\text{BIL} \leq \text{LSN}$ et $\text{ASAT} > \text{LSN}$ ou $\text{BIL} 1 \text{ à } 1,5 \times \text{LSN}$ et quelle que soit la valeur des ASAT) n'avaient pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'azacitidine. Les effets de l'insuffisance hépatique modérée à sévère ($\text{BIL} > 1,5 \times \text{LSN}$ et quelle que soit la valeur des ASAT) sur la pharmacocinétique de l'azacitidine ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'un cancer, la pharmacocinétique de l'azacitidine après administration quotidienne (jours 1 à 5) par voie sous-cutanée d'une dose de 75 mg/m² par jour a été comparée chez 6 patients ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min) et 6 patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). L'insuffisance rénale sévère a augmenté l'exposition de l'azacitidine d'environ 70 % après administration sous-cutanée de doses uniques et d'environ 41 % après administration de doses répétées. Cette augmentation de l'exposition n'était pas corrélée à une augmentation de l'incidence d'événements indésirables.

Une analyse PK de population après administration d'une dose de 300 mg d'Onureg a indiqué que l'ASC plasmatique de l'azacitidine était augmentée de respectivement 19 %, 25 % et 38 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr : ≥ 60 à < 90 mL/min), modérée (ClCr : ≥ 30 à < 60 mL/min) ou sévère (ClCr : < 30 mL/min). L'effet de l'insuffisance rénale sévère sur Onureg était comparable à celui observé dans l'étude clinique susmentionnée menée avec l'azacitidine injectable chez des patients présentant une insuffisance rénale (augmentation d'environ 40 % de l'ASC). Après administration orale, l'exposition (ASC) de l'azacitidine est inférieure d'environ 75 % par rapport à l'exposition atteinte après une administration sous-cutanée ; par conséquent, une augmentation d'environ 40 % de l'exposition après administration orale est encore considérée comme sûre et tolérable. Aucun ajustement posologique d'Onureg n'est donc recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

Groupe ethnique/ethnicité

Les effets du groupe ethnique/de l'ethnicité sur la pharmacocinétique d'Onureg ne sont pas connus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de toxicologie en administration orale de 14 jours chez le chien, une mortalité a été observée aux doses de 8 mg/m²/jour et 16 mg/m²/jour. La dose maximale tolérée (DMT) était de 4 mg/m²/jour. À l'une des doses ou à toutes les doses, une pancytopenie corrélée à une hypoplasie médullaire, une déplétion lymphoïde, une dilatation des glandes et de la lumière et une nécrose monocellulaire dans les cryptes de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon et/ou une vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire ont été observées. À la DMT, ces anomalies s'étaient résolues en partie ou totalement après trois semaines. Après administrations d'azacitidine par voie parentérale à des niveaux de dose comparable, une mortalité et des toxicités sur les mêmes organes cibles ont été observées chez les rongeurs, le chien et le singe. Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'azacitidine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'azacitidine induit des mutations géniques et des aberrations chromosomiques dans les systèmes cellulaires de bactéries et de mammifères *in vitro*. La carcinogénicité de l'azacitidine a été évaluée chez la souris et le rat. Chez la souris femelle, l'azacitidine administrée par voie intrapéritonéale 3 fois par semaine pendant 52 semaines a induit des tumeurs du système hématopoïétique. Une augmentation de l'incidence des tumeurs du système lymphoréticulaire, des poumons, des glandes mammaires et de la peau a été observée chez les souris traitées par l'azacitidine administrée par voie intrapéritonéale pendant 50 semaines. Une étude du potentiel tumorigène chez le rat a montré une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires.

Les études d'embryotoxicité précoce chez la souris ont révélé une fréquence de mortalité *in utero* de 44 % (augmentation des résorptions) après une injection unique d'azacitidine par voie intrapéritonéale pendant l'organogenèse. Des anomalies du développement cérébral ont été détectées chez les souris traitées par l'azacitidine avant ou pendant la soudure de la voûte palatine. Chez le rat, l'azacitidine n'a pas provoqué d'effets indésirables lorsqu'elle était administrée avant l'implantation mais elle s'est révélée clairement embryotoxique lorsqu'elle était administrée pendant l'organogenèse. Les anomalies fœtales survenues chez le rat au cours de l'organogenèse étaient notamment : anomalies du système nerveux central (SNC) (exencéphalie/encéphalocèle), anomalies des membres (micromélie, pied bot, syndactylie, oligodactylie) et autres (microphthalmie, micrognathie, laparoschisis, œdème et anomalies costales).

L'administration d'azacitidine chez la souris mâle avant l'accouplement avec une femelle non traitée a entraîné une réduction de la fertilité et des pertes chez les petits lors du développement embryonnaire et post-natal ultérieur. Le traitement des rats mâles a entraîné une réduction du poids des testicules et des épидидymes et une diminution du nombre de spermatozoïdes chez les animaux traités, ainsi qu'une réduction des taux de gravidité et une augmentation du nombre d'embryons anormaux et des pertes embryonnaires chez les femelles fécondées (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Croscarmellose sodique (E468)

Stéarate de magnésium (E572)

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline silicifiée (E460, E551)

Pelliculage du comprimé d'Onureg 200 mg

Opadry II rose contenant :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Lactose monohydraté

Polyéthylène glycol/macrogols (E1521)

Triacétine (E1518)

Oxyde de fer rouge (E172)

Pelliculage du comprimé d'Onureg 300 mg

Opadry II brun contenant :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Lactose monohydraté

Polyéthylène glycol/macrogols (E1521)

Triacétine (E1518)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en nylon (OPA)/polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium avec opercule en aluminium.

Boîtes de 7 ou 14 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Onureg est un médicament cytotoxique. Si la poudre des comprimés pelliculés entre en contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon. Si la poudre entre en contact avec les muqueuses, rincer abondamment la région avec de l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Onureg 200 mg comprimés pelliculés

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg comprimés pelliculés

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'AMM réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onureg 200 mg comprimés pelliculés
azacitidine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'azacitidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Ne pas casser/couper, écraser, dissoudre ou croquer/mâcher les comprimés.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1556/001 (boîte de 7 comprimés pelliculés)
EU/1/21/1556/002 (boîte de 14 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onureg 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onureg 300 mg comprimés pelliculés
azacitidine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'azacitidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Ne pas casser/couper, écraser, dissoudre ou croquer/mâcher les comprimés.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1556/003 (boîte de 7 comprimés pelliculés)
EU/1/21/1556/004 (boîte de 14 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onureg 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onureg 200 mg comprimés
azacitidine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onureg 300 mg comprimés
azacitidine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Onureg 200 mg comprimés pelliculés

Onureg 300 mg comprimés pelliculés

azacitidine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Onureg et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onureg
3. Comment prendre Onureg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Onureg
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Onureg et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Onureg

Onureg est un médicament anticancéreux qui appartient à un groupe de médicaments appelés « antimétabolites ». Onureg contient la substance active azacitidine.

Dans quels cas Onureg est-il utilisé

Onureg est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM). C'est une forme de cancer qui touche la moelle osseuse, et qui peut altérer la production de cellules sanguines normales.

Onureg est utilisé pour maintenir la maladie sous contrôle (« rémission », la période pendant laquelle la maladie est moins sévère ou n'est pas évolutive).

Comment agit Onureg

Onureg agit en empêchant les cellules cancéreuses de se développer. L'azacitidine, la substance active contenue dans Onureg, agit en modifiant la façon dont les cellules activent et désactivent les gènes. Elle diminue également la production de nouveau matériel génétique (ARN et ADN). On pense que ces effets bloquent la croissance des cellules cancéreuses dans les leucémies.

Pour toutes questions sur la façon dont Onureg agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onureg

Ne prenez jamais Onureg

- si vous êtes allergique à l'azacitidine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Analyses de sang

Des analyses de sang seront effectuées avant que vous ne commenciez le traitement par Onureg, et pendant le traitement. Elles visent à vérifier que vos cellules sanguines sont en nombre suffisant et que votre foie et vos reins fonctionnent correctement. Votre médecin déterminera à quelle fréquence les analyses de sang doivent être réalisées.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par Onureg :

- Ecchymoses (« bleus ») ou saignements - cela pourrait être dû à un faible taux de cellules sanguines appelées « plaquettes ».
- Fièvre - cela pourrait être dû à une infection résultant d'un faible taux de globules blancs, ce qui peut engager le pronostic vital.
- Diarrhée, vomissements ou nausées.

Il pourra être nécessaire que votre médecin modifie la dose d'Onureg, interrompe temporairement le traitement ou l'arrête définitivement. Votre médecin pourra prescrire d'autres médicaments pour aider à gérer ces symptômes.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Onureg chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Onureg

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Onureg peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Onureg agit.

Contraception, grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Les hommes ne doivent pas concevoir pendant le traitement par Onureg.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre Onureg pendant la grossesse car le médicament peut avoir des effets nocifs sur votre enfant. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer (susceptible d'être enceinte), vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Onureg et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Onureg et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement.

Votre médecin parlera avec vous de la méthode de contraception la plus adaptée pour vous.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Onureg car le médicament pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Fertilité

Onureg peut affecter la fertilité. Demandez conseil à votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines ou outils

Vous pourriez ressentir une faiblesse, une fatigue ou avoir des difficultés de concentration. Dans ce cas, ou si vous présentez d'autres effets indésirables, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines ou outils.

Onureg contient du lactose

Onureg contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Onureg contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Onureg

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

- La dose recommandée est de 300 mg pris par voie orale une fois par jour.
- Votre médecin pourra diminuer votre dose à 200 mg une fois par jour.

Onureg est administré en cycles de traitement de 28 jours.

- Vous prendrez Onureg chaque jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 28 jours,
- avec ensuite une période sans traitement de 14 jours pendant le reste du cycle.

Votre médecin vous indiquera la dose d'Onureg que vous devez prendre. Il pourra décider :

- de prolonger la durée d'administration au-delà de 14 jours pendant chaque cycle de traitement ;
- de diminuer votre dose ou d'interrompre temporairement le traitement ;
- de réduire la durée d'administration à 7 jours.

Prenez toujours Onureg comme vous l'a prescrit votre médecin.

Votre médecin vous prescrira un médicament pour aider à réduire le risque de nausées et de vomissements. Vous devrez le prendre 30 minutes avant de prendre chaque comprimé d'Onureg pendant vos deux premiers cycles de traitement. Si nécessaire, votre médecin vous dira de le prendre pendant une période plus longue.

Comment prendre ce médicament

- Prenez Onureg une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau.
- Pour garantir que vous prenez la dose correcte, vous ne devez pas casser/couper, écraser, dissoudre ou croquer/mâcher les comprimés.
- Vous pouvez prendre le médicament au cours ou en dehors des repas.

En cas de vomissements après avoir pris un comprimé, ne prenez pas une autre dose le même jour. Attendez le lendemain et prenez alors la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas deux doses le même jour.

Si la poudre contenue dans un comprimé cassé ou écrasé entre en contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon. Si la poudre entre en contact avec les yeux, le nez ou la bouche, rincer abondamment la région avec de l'eau.

Si vous avez pris plus d'Onureg que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous dans un hôpital immédiatement. Si possible, emportez la boîte du médicament et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Onureg

Si vous avez oublié de prendre Onureg au moment habituel, prenez votre dose habituelle dès que vous vous en rendez compte le même jour, et prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser un comprimé que vous avez oublié de prendre ou que vous avez rejeté en vomissant.

Si vous arrêtez de prendre Onureg

N'arrêtez pas de prendre Onureg sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par Onureg :

- Ecchymoses (« bleus ») ou saignements - cela pourrait être dû à un faible taux de cellules sanguines appelées « plaquettes ».
- Fièvre - cela pourrait être dû à une infection résultant d'un faible taux de globules blancs, ce qui peut engager le pronostic vital.
- Diarrhée, vomissements ou nausées.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :

- constipation ;
- douleurs abdominales ;
- infections du nez, des sinus et de la gorge ;
- infection pulmonaire ;
- fatigue ou faiblesse ;
- perte d'appétit ;
- douleur dans différentes parties du corps, pouvant aller de douleurs aiguës à une douleur sourde ;
- raideur articulaire ;
- douleurs dans le dos.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- grippe ;
- infection urinaire ;
- rhinite allergique (« rhume des foins ») ;
- anxiété ;
- perte de poids.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Onureg

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Onureg

- La substance active est l'azacitidine. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg ou 300 mg d'azacitidine.
- Les autres composants sont : croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E572), mannitol (E421) et cellulose microcristalline silicifiée (E460, E551).
- Le pelliculage du comprimé de 200 mg (Opadry II rose) contient : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171) lactose monohydraté, polyéthylène glycol/macrogols (E1521), triacétine (E1518) et oxyde de fer rouge (E172). Voir « Onureg contient du sodium » à la rubrique 2.
- Le pelliculage des comprimés de 300 mg (Opadry II brun) contient : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, polyéthylène glycol/macrogols (E1521), triacétine (E1518), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer noir (E172). Voir « Onureg contient du sodium » à la rubrique 2.

Comment se présente Onureg et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Onureg 200 mg sont ovales, de couleur rose, et portent la mention « 200 » gravée sur une face et la mention « ONU » gravée sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Onureg 300 mg sont ovales, de couleur marron, et portent la mention « 300 » gravée sur une face et la mention « ONU » gravée sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquettes en aluminium.

Chaque boîte contient 7 ou 14 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.