

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).
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>

Criterios*	Acción recomendada
	<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).

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 esperma.

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 en el estudio pivotal de fase 3 con Onureg. Un total de 236 pacientes recibieron Onureg. 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	Muy frecuentes Neumonía ^{1,6} , infección del tracto respiratorio ²
	Frecuentes Influenza, infección del tracto urinario ³ , bronquitis, rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia, trombocitopenia ⁶ , neutropenia febril ⁶ , leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Ansiedad

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia de todos los grados ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga/astenia ⁵
Exploraciones complementarias	Frecuentes 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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)
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)

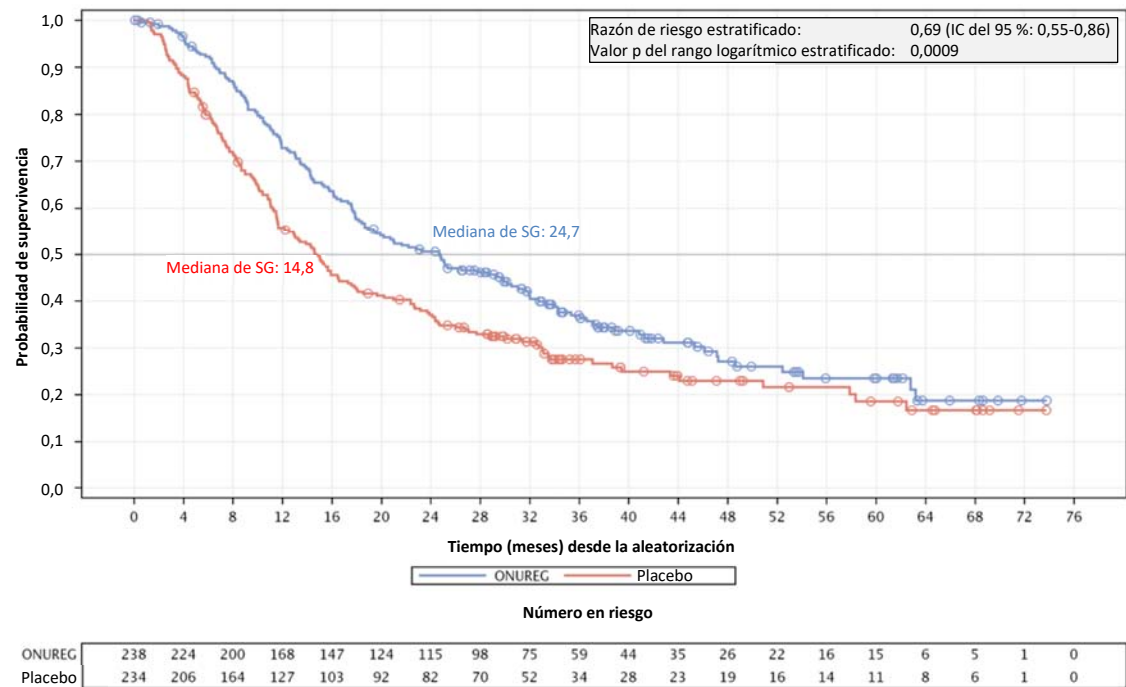
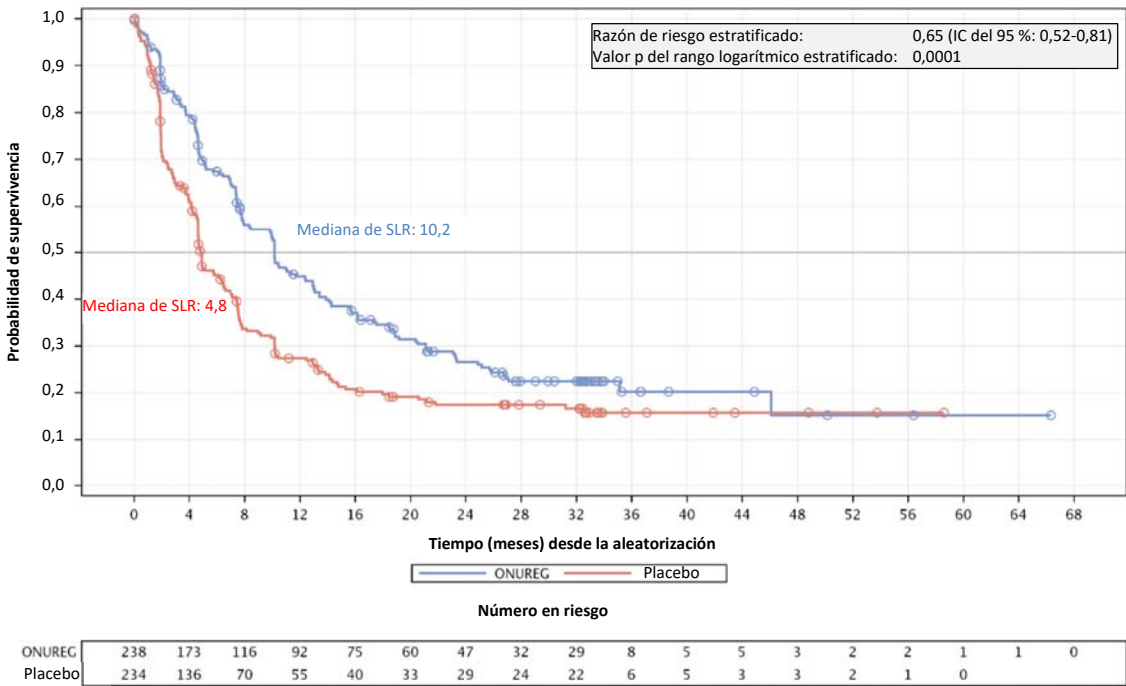


Figure 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recaída: Onureg frente a placebo (población ITT)



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 ($\text{BIL} \leq \text{LSN}$ y $\text{AST} > \text{LSN}$, 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 ($\text{BIL} > 1,5$ 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 $\text{CLcr} > 80$ ml/min) y 6 pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) tras la administración de dosis diarias por vía subcutánea (días 1 a 5) de 75 mg/m²/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: ≥ 60 a < 90 ml/min), moderada (CLcr: ≥ 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 mg/m²/día. La dosis máxima tolerada (DMT) fue 4 mg/m²/día. Con 1 dosis o todas las dosis, se observaron pancitopenia correlacionada con hipoplasia de la médula ósea, depleción linfóide, 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

17/06/2021

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