

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrONUREG^{MD}

comprimés d'azacitidine

Comprimés d'azacitidine de 200 mg et 300 mg pour usage oral

Agent antinéoplasique/analogue de la pyrimidine

Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb
2344, boul. Alfred Nobel
Bureau 300
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A4

Date d'approbation initiale :
4 janvier 2021

© 2020 Celgene Corporation
ONUREG est une marque déposée de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 240668

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.3 Administration | 7 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 8 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 8 |
| 7.1 Populations particulières..... | 11 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 11 |
| 7.1.2 Allaitement | 11 |
| 7.1.3 Enfants..... | 12 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 12 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 12 |
| 8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques | 12 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques..... | 15 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives | 15 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 15 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 16 |
| 9.2 Aperçu | 16 |
| 9.3 Interactions médicament-médicament..... | 16 |
| 9.4 Interactions médicament-aliment | 17 |
| 9.5 Interactions médicament-plante médicinale | 17 |
| 9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 17 |
| 9.7 Interactions médicament-style de vie | 17 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 17 |
| 10.1 Mode d'action..... | 17 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 10.2 | Pharmacodynamie | 18 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 18 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 20 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 20 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 21 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 21 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 21 |
| 14.2 | Résultats de l'étude..... | 24 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 26 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 29 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ONUREG^{MD} (comprimés d'azacitidine) est un inhibiteur métabolique nucléosidique indiqué pour :

- le traitement d'entretien des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui ont obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (RCi) suivant un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas admissibles à recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Restrictions concernant l'utilisation :

- ONUREG^{MD} n'est pas interchangeable avec l'azacitidine pour injection et ne doit ni la remplacer ni être remplacé par celle-ci (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- L'innocuité et l'efficacité d'ONUREG pour le traitement des syndromes myélodysplasiques n'ont pas été établies. Le traitement des syndromes myélodysplasiques par ONUREG n'est pas recommandé en dehors du cadre des essais contrôlés (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'autorise donc pas l'utilisation chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ONUREG^{MD} en fonction de l'âge (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

2 CONTRE-INDICATIONS

ONUREG^{MD} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

ONUREG^{MD} est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes avancées.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation chez les enfants (voir la section **INDICATIONS**).
- Aucun ajustement particulier de la dose n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans) [voir la section **INDICATIONS**].

- Administrer un antiémétique 30 minutes avant chaque dose d'ONUREG pendant les 2 premiers cycles. La prophylaxie antiémétique peut être omise après 2 cycles s'il n'y a pas eu de nausées et de vomissements.
- ONUREG^{MD} peut être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale sans ajustement initial de la dose (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie initiale recommandée :

La dose initiale recommandée d'ONUREG^{MD} est de 300 mg par voie orale une fois par jour du jour 1 au jour 14 de cycles de traitement répétés de 28 jours.

Si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 500/ μ L le jour 1 d'un cycle, il ne faut pas administrer ONUREG^{MD}. Le début du cycle doit être retardé jusqu'à ce que le NAN atteigne 500/ μ L ou plus.

Le traitement d'entretien par ONUREG^{MD} doit être instauré après l'obtention d'une RC/RCi suivant la fin d'un traitement d'induction et de consolidation ou suivant un traitement d'induction si aucun traitement de consolidation n'est prévu.

Modifications de la dose pendant le traitement :

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

ONUREG^{MD} peut être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale grave sans ajustement initial de la dose. Surveiller plus fréquemment les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] de 15 à 29 mL/min calculée selon la formule de Cockcroft-Gault) pour détecter les effets indésirables, et modifier la posologie d'ONUREG en cas d'effets indésirables (voir la section **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique : ONUREG^{MD} n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave préexistante (bilirubine totale > 3 fois [x] la limite supérieure de la normale [LSN]).

La dose recommandée d'ONUREG^{MD} pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 × LSN) n'a pas été établie.

Aucun ajustement de la dose d'ONUREG^{MD} n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et taux d'AST > LSN, ou bilirubine totale 1 à 1,5 × LSN et tout taux d'AST).

Ajustement de la dose en cas d'effets indésirables : Des lignes directrices de modification de la dose en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques sont recommandées en fonction des observations cliniques et des résultats de laboratoire si l'on juge les effets toxiques liés à ONUREG^{MD} (voir la section Tableau 1).

Tableau 1: Ajustement de la dose en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques

| Effet indésirable | Mesures recommandées |
|---|---|
| <p>Neutropénie de grade 4 (nombre absolu de neutrophiles [NAN] : < 500/μL) ou Neutropénie de grade 3 avec fièvre (NAN : 500-1 000/μL)</p> | <p>Première occurrence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. Reprendre le traitement à la même dose une fois que la neutropénie revient au grade 2 ou moins. • L'utilisation de soins de soutien, comme des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF pour Granulocyte Colony Stimulating Factor), selon l'indication clinique, peut être envisagée. <p>Occurrence lors de 2 cycles consécutifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. Après le retour de la neutropénie au grade 2 ou moins, réduire la dose à 200 mg. • Si un patient présente toujours des effets toxiques après la réduction de la dose, réduire la durée du traitement de 7 jours. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée du traitement, cesser l'administration d'ONUREG^{MD}. • L'utilisation de soins de soutien, comme des GCSF, selon l'indication clinique, peut être envisagée. |
| <p>Thrombocytopénie de grade 4 (plaquettes : < 25 000/μL) ou Thrombocytopénie de grade 3 avec saignement actif (plaquettes : 25 000-50 000/μL)</p> | <p>Première occurrence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. Reprendre le traitement à la même dose une fois que la thrombocytopénie est revenue au grade 2 ou moins. <p>Occurrence lors de 2 cycles consécutifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. Après le retour de la thrombocytopénie au grade 2 ou moins, réduire la dose à 200 mg. • Si un patient présente toujours des effets toxiques après la réduction de la dose, réduire la durée du traitement de 7 jours. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée du traitement, cesser l'administration d'ONUREG^{MD}. |

| Effet indésirable | Mesures recommandées |
|---|---|
| Nausées, vomissements ou diarrhée de grade 3 ou plus | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement. Reprendre le traitement à la même dose une fois que la toxicité a diminué au grade 1 ou moins. • Si l'effet réapparaît, interrompre le traitement jusqu'à ce qu'il soit de grade 1 ou moins. Réduire la dose à 200 mg. • Si un patient présente toujours des effets toxiques après la réduction de la dose, réduire la durée du traitement de 7 jours. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée du traitement, cesser l'administration d'ONUREG^{MD}. |
| Autres effets non hématologiques de grade 3 ou plus | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement et fournir un soutien médical. Reprendre le traitement à la même dose une fois que la toxicité a diminué au grade 1 ou moins. • Si l'effet réapparaît, interrompre le traitement jusqu'à ce qu'il soit de grade 1 ou moins. Réduire la dose à 200 mg. • Si un patient présente toujours des effets toxiques après la réduction de la dose, réduire la durée du traitement de 7 jours. • Si la toxicité persiste ou réapparaît après la réduction de la dose et de la durée du traitement, cesser l'administration d'ONUREG^{MD}. |

Recommandations relatives à la poursuite et à l'arrêt du traitement :

ONUREG^{MD}, administré du jour 1 au jour 14 de cycles de traitement répétés de 28 jours, est destiné à une utilisation continue. Le traitement par ONUREG^{MD} doit être poursuivi jusqu'à ce que plus de 15 % de cellules blastiques soient observées dans le sang périphérique ou la moelle osseuse ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Cesser le traitement par ONUREG^{MD} si plus de 15 % de cellules blastiques sont observées soit dans le sang périphérique soit dans la moelle osseuse, ou à la discrétion du médecin.

4.3 Administration

ONUREG^{MD} peut être pris avec ou sans nourriture. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés d'ONUREG^{MD}. Prendre une dose à peu près à la même heure chaque jour. Envisager un traitement antiémétique prophylactique pendant le traitement par ONUREG^{MD}.

ONUREG^{MD} n'est pas interchangeable avec l'azacitidine pour injection et ne doit ni la remplacer ni être remplacé par celle-ci. En raison des différences d'exposition, la dose et les

recommandations posologiques pour ONUREG^{MD} diffèrent de celles pour l'azacitidine injectable. Vérifier le nom, la dose et la voie d'administration du médicament (voir la section **INDICATIONS, Restrictions concernant l'utilisation**).

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'ONUREG^{MD} est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, prendre la dose dès que possible le même jour et revenir à l'heure normale de prise de la dose le lendemain. Ne pas prendre 2 doses le même jour. Si une dose est vomie, ne pas prendre une autre dose le même jour, mais revenir à l'heure normale de prise de la dose le lendemain.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, surveiller le patient en effectuant les numérations globulaires appropriées et fournir un traitement de soutien, au besoin. Il n'existe aucun antidote spécifique connu à ONUREG^{MD}.

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2: Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimé de 200 mg d'azacitidine | cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol/macrogol, stéarate de magnésium, triacétine |
| Orale | Comprimé de 300 mg d'azacitidine | cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol/macrogol, stéarate de magnésium, triacétine |

ONUREG^{MD} est offert en plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En raison des différences considérables dans les paramètres pharmacocinétiques (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**), la dose et le schéma posologique recommandés pour ONUREG diffèrent de ceux des produits à base

d'azacitidine administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Le traitement des patients qui utilisent l'azacitidine par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon la posologie recommandée pour ONUREG^{MD} pourrait entraîner une réaction indésirable mortelle. Le traitement par ONUREG^{MD} aux doses recommandées pour l'azacitidine administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée pourrait ne pas être efficace. Il ne faut pas substituer ONUREG^{MD} à l'azacitidine administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration** et **INDICATIONS, Restrictions concernant l'utilisation**).

Dans le cadre de l'étude AZA-MDS-003 (NCT01566695), 216 patients atteints de thrombocytopenie et d'anémie nécessitant des transfusions de globules rouges dues à des syndromes myélodysplasiques ont été répartis aléatoirement pour recevoir ONUREG^{MD} ou un placebo. Cent sept patients ont reçu un nombre médian de 5 cycles d'ONUREG^{MD} à 300 mg par jour pendant 21 jours d'un cycle de 28 jours. L'inscription a été interrompue prématurément en raison d'une incidence plus élevée de réactions indésirables mortelles et/ou graves chez les patients qui ont reçu ONUREG^{MD} par rapport au placebo. La réaction indésirable mortelle la plus fréquente était la septicémie. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité d'ONUREG^{MD} pour le traitement des syndromes myélodysplasiques n'ont pas été établies. Le traitement des syndromes myélodysplasiques par ONUREG^{MD} n'est pas recommandé en dehors du cadre des essais contrôlés (voir la section **INDICATIONS, Restrictions concernant l'utilisation**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études *in vitro* ont démontré que l'azacitidine est mutagène et clastogène dans les systèmes cellulaires de bactéries et mammifères. L'azacitidine a provoqué des lésions néoplasiques et des tumeurs dans de nombreux tissus chez les rats et les souris recevant le produit par voie intrapéritonéale (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Cardiovasculaire

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive grave ou de maladie cardiaque ou pulmonaire cliniquement instable ont été exclus de l'étude clinique pivot; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité d'ONUREG^{MD} chez ces patients n'ont pas été établies.

Aucune étude clinique approfondie sur l'intervalle QT/QTc ni aucune étude *in vitro* (hERG, essai sur les fibres de Purkinje du chien) n'ont été réalisées pour exclure l'effet d'ONUREG^{MD} sur l'allongement de l'intervalle QT. Une étude de pharmacologie *in vivo* évaluant l'innocuité de l'azacitidine chez des chiens a fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, mais l'interprétation de cette étude est limitée par les effets confondants associés à la toxicité (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être avisés qu'ils peuvent éprouver des effets indésirables, tels de la fatigue, de l'asthénie et des réactions gastro-intestinales, comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la constipation, pendant le traitement par ONUREG^{MD}. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en conduisant un véhicule ou en utilisant une machine potentiellement dangereuse.

Gastro-intestinal

Les effets toxiques gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe de traitement par ONUREG^{MD}. Des nausées (64,8 %), des vomissements (59,7 %) et de la diarrhée (50,4 %) ont été signalés chez les patients traités par ONUREG^{MD}. De la diarrhée, des vomissements et des nausées de grade 3 ou 4 sont survenus respectivement chez 5,1 %, 3,0 % et 2,5 %, des patients traités par ONUREG^{MD}. La première survenue de diarrhées, de vomissements ou de nausées de grade 3 ou 4 s'est produite au cours des deux premiers cycles chez 1,3 %, 3,0 % et 1,7 %, respectivement, des patients traités par ONUREG^{MD}.

Envisager un traitement antiémétique prophylactique pendant le traitement par ONUREG^{MD}. Traiter rapidement la diarrhée avec des médicaments antidiarrhéiques, dès l'apparition des symptômes.

Hématologique

Une neutropénie nouvelle ou aggravée de grade 3 ou plus (41,1%), une thrombocytopénie (22,5%) ou une neutropénie fébrile (11,4%) ont été fréquemment rapportées (10% ou plus) chez les patients traités par ONUREG^{MD}. La première survenue de neutropénie, de thrombocytopénie ou de neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 s'est produite au cours des 2 premiers cycles de traitement chez 19,9 %, 10,6 % et 1,7 %, respectivement, des patients traités par ONUREG^{MD}.

Surveiller les hémogrammes et modifier la posologie selon les recommandations (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Envisager l'utilisation de soins de soutien, comme des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), selon l'indication clinique.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

On a signalé de rares cas de coma hépatique évolutif et de décès durant le traitement par l'azacitidine injectable chez des patients présentant une charge tumorale importante en raison d'une maladie métastatique, et particulièrement chez ceux dont l'albumine sérique au départ était < 30 g/L. ONUREG^{MD} est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes avancées (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Surveillance et tests de laboratoire

Une surveillance complète de la formule sanguine est recommandée toutes les deux semaines au cours des 2 premiers cycles (56 jours), toutes les deux semaines pendant les 2 cycles suivant un ajustement de la dose, puis mensuellement par la suite, avant le début du cycle suivant.

Surveiller plus fréquemment les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Clcr de 15 à 29 mL/min) pour détecter les effets indésirables, et modifier la posologie d'ONUREG^{MD} en cas d'effets indésirables (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**). Aucun ajustement de la dose d'ONUREG^{MD} n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à grave (Clcr de 15 à 89 mL/min) [voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**].

Santé sexuelle

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de l'azacitidine sur la fertilité chez l'humain. Chez les animaux, des effets indésirables de l'azacitidine sur la fertilité des mâles et des femelles ont été documentés (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Reproduction

Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant d'amorcer le traitement par ONUREG^{MD}.

Si une femme en âge de procréer souhaite avoir un enfant ou si un homme souhaite concevoir un enfant, ils doivent obtenir des conseils en matière de reproduction et de cryoconservation des ovules ou des spermatozoïdes avant d'amorcer le traitement par ONUREG^{MD}.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'azacitidine peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte, en raison de son mode d'action et des résultats observés chez les animaux. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'ONUREG^{MD} chez la femme enceinte. Chez les animaux, l'azacitidine s'est révélée tératogène et a entraîné une létalité embryo-fœtale à des doses inférieures à la dose quotidienne d'azacitidine recommandée chez l'humain par voie orale (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'éviter toute grossesse pendant le traitement par l'azacitidine. Si ce médicament est utilisé durant une grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ONUREG^{MD} et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.

7.1.1.1 Hommes ayant des partenaires sexuelles en âge de procréer

Les hommes ayant des partenaires sexuelles en âge de procréer ne doivent pas concevoir un enfant et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ONUREG^{MD} et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'azacitidine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ou quels sont les effets sur l'enfant allaité ou la production de lait. En raison des effets indésirables graves potentiels chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ONUREG^{MD} et pendant une semaine suivant la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'autorise donc pas l'utilisation chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ONUREG^{MD} en fonction de l'âge (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cette section décrit les données sur l'innocuité recueillies dans l'essai QUAZAR (CC-486-AML-001) [voir la section **ESSAIS CLINIQUES**].

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 10 %) étaient : nausées, vomissements, diarrhée, neutropénie, fatigue/asthénie, anémie, constipation, thrombocytopénie, douleur abdominale, infection des voies respiratoires, arthralgie, diminution de l'appétit, neutropénie fébrile, dorsalgie, leucopénie, douleur aux extrémités, étourdissements et pneumonie. Les effets indésirables graves le plus fréquemment liés à ONUREG^{MD}, survenus chez ≥ 2 % des patients, étaient : neutropénie fébrile (6,8 %), pneumonie (5,1 %) et pyrexie (2,1 %).

Le traitement par ONUREG^{MD} a dû être arrêté de façon permanente en raison d'un effet indésirable chez 6,8 % des patients. Les effets indésirables les plus courants liés à ONUREG^{MD} nécessitant l'arrêt permanent du traitement chez 1 % ou plus des patients comprenaient des nausées (2,1 %), de la diarrhée (1,7 %) et des vomissements (1,3 %).

Les effets indésirables dans le groupe ONUREG^{MD} nécessitant l'interruption du traitement chez 2 % ou plus des patients comprenaient la neutropénie (19,9 %), la thrombocytopénie (8,5 %), les nausées (5,5 %), la diarrhée (4,2 %), les vomissements (3,8 %), la pneumonie (3,4 %), la leucopénie (2,5 %), la neutropénie fébrile (2,1 %) et l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (2,1 %). Les effets indésirables liés à ONUREG^{MD} nécessitant une réduction de la posologie chez 1 % ou plus des patients comprenaient la neutropénie (5,5 %), la diarrhée (3,4 %), la thrombocytopénie (1,7 %) et les nausées (1,7 %).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) durant l'essai QUAZAR (CC-486-AML-001) sont présentés au Tableau 3. La durée médiane du traitement différait entre les deux groupes : 11,6 mois (plage de 0,5 à 74,3 mois) chez les patients traités par ONUREG^{MD} et 5,7 mois (plage de 0,7 à 68,5 mois) dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Ensemble des EIT signalés chez $\geq 5\%$ des patients et EIT de grade 3/4 signalés chez $\geq 1\%$ des patients traités par ONUREG^{MD} (fréquence $\geq 1\%$ par rapport au placebo) dans l'essai CC-486-AML-001 (population évaluable pour l'innocuité)

| Classe de système organique Terme privilégié | ONUREG ^{MD} n = 236 | | Placebo n = 233 | |
|---|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | Tous grades N (%) | Grades 3-4 N (%) | Tous grades N (%) | Grades 3-4 N (%) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées | 153 (65) | 6 (3) | 55 (24) | 1 (0.4) |
| Vomissements | 141 (60) | 7 (3.0) | 23 (10) | 0 (0) |
| Diarrhée | 119 (50) | 12 (5) | 50 (22) | 3 (1) |
| Constipation | 91 (39) | 3 (1) | 56 (24) | 0 (0) |
| Douleur abdominale* | 51 (22) | 4 (2) | 30 (13) | 1 (0.4) |
| Flatulences | 13 (6) | 0 (0) | 4 (2) | 0 (0) |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | |
| Neutropénie | 105 (45) | 97 (41) | 61 (26) | 55 (24) |
| Thrombocytopénie | 79 (34) | 53 (23) | 63 (27) | 50 (22) |
| Anémie | 48 (20) | 33 (14) | 42 (18) | 30 (13) |
| Neutropénie fébrile | 28 (12) | 27 (11) | 18 (8) | 18 (8) |
| Leucopénie | 25 (11) | 18 (8) | 19 (8) | 14 (6) |
| Infections et infestations | | | | |
| Influenza | 18 (8) | 3 (1) | 7 (3) | 0 (0) |
| Pneumoniet† | 24 (10) | 2 (1) | 13 (6) | 1 (0,4) |
| Infection des voies urinaires‡ | 22 (9) | 4 (2) | 17 (7) | 2 (1) |
| Bronchite | 13 (6) | 0 (0) | 9 (4) | 0 (0) |
| Rhinite | 12 (5) | 0 (0) | 4 (2) | 0 (0) |
| Cellulite | 9 (4) | 4 (2) | 3 (1) | 1 (0,4) |
| Infection pulmonaire | 4 (2) | 4 (2) | 2 (1) | 1 (0,4) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | |
| Fatigue/asthénie | 104 (44) | 9 (4) | 58 (25) | 3 (1) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 30 (13) | 2 (1) | 15 (6) | 2 (1) |
| Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs | | | | |

| Classe de système organique Terme privilégié | ONUREG ^{MD} n = 236 | | Placebo n = 233 | |
|---|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | Tous grades N (%) | Grades 3-4 N (%) | Tous grades N (%) | Grades 3-4 N (%) |
| Arthralgie | 32 (14) | 2 (1) | 24 (10) | 1 (0,4) |
| Dorsalgie | 28 (12) | 3 (1) | 23 (10) | 2 (1) |
| Douleur aux extrémités | 25 (11) | 1 (0,4) | 12 (5) | 0 (0,0) |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Étourdissements | 25 (11) | 0 (0,0) | 21 (9) | 0 (0,0) |
| Syncope | 5 (2) | 5 (2) | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Troubles psychiatriques | | | | |
| Anxiété | 16 (7) | 0 (0,0) | 8 (3) | 1 (0,4) |
| Épreuves de laboratoire | | | | |
| Élévation du taux d'alanine aminotransférase | 12 (5) | 3 (1) | 4 (2) | 2 (1) |
| Élévation du taux sanguin d'acide urique | 5 (2) | 5 (2) | 2 (1) | 2 (1) |
| Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention | | | | |
| Chute | 12 (5) | 1 (0,4) | 4 (2) | 0 (0,0) |
| Troubles cardiaques | | | | |
| Fibrillation auriculaire | 4 (2) | 4 (2) | 4 (2) | 0 (0,0) |

Les effets indésirables survenus en cours de traitement comprennent les effets indésirables apparus entre la date de la première dose et celle 28 jours suivant la dernière dose du traitement à l'étude. Chaque sujet présentant plusieurs effets faisant partie de la même classe de système organique/du même terme privilégié n'est compté qu'une seule fois dans cette classe.

* Terme général incluant la douleur abdominale, la douleur abdominale supérieure, la gêne abdominale et la douleur gastro-intestinale

† Terme général incluant la pneumonie, l'aspergillose bronchopulmonaire, l'infection pulmonaire, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la pneumonie atypique, la pneumonie bactérienne et la pneumonie fongique

‡ Terme général incluant l'infection des voies urinaires, l'infection bactérienne des voies urinaires, l'infection urinaire à *Escherichia* et la cystite

Date limite de collecte des données : 15 juillet 2019

8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

Les autres effets indésirables observés chez les patients traités par ONUREG^{MD} et qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion dans le tableau 3 étaient les infections des voies respiratoires (IVR; 18 %) et la perte de poids (4 %). « IVR » était un terme général qui incluait l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection des voies respiratoires et l'infection virale des voies respiratoires.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Certaines anomalies de laboratoire qui se sont aggravées par rapport à la valeur initiale chez ≥ 20 % des patients recevant ONUREG^{MD}, avec une différence > 10 % par rapport au placebo, sont énumérées au Tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies de laboratoire sélectionnées s'étant aggravées par rapport au début de l'essai chez ≥ 20 % des patients traités par ONUREG^{MD} (fréquence > 10 % par rapport au placebo) dans l'essai CC-486-AML-001

| Paramètre de laboratoire ¹ | ONUREG ^{MD} N = 236 n (%) | | Placebo N = 233 n (%) | |
|---------------------------------------|--|----------------|-----------------------------|----------------|
| | Tous grades | Grade ≥ 3 | Tous grades | Grade ≥ 3 |
| Diminution des neutrophiles | 203 (86) | 152 (64) | 176 (76) | 111 (48) |
| Diminution des globules blancs | 201 (85) | 127 (54) | 165 (71) | 75 (32) |
| Diminution des globules rouges | 103 (44) | 27 (11) | 67 (29) | 14 (6) |

¹ Les variations dans les valeurs de laboratoire n'ont pas toutes été signalées comme des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de l'azacitidine par voie intraveineuse ou sous-cutanée après l'autorisation de commercialisation.

Troubles sanguins et lymphatiques :

- Diathèse hémorragique

Troubles cardiaques :

- Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, épanchement péricardique

Troubles gastro-intestinaux :

- Colite, perforation intestinale, pancréatite aiguë, subiléal

Troubles hépatobiliaires :

- Insuffisance hépatique, hépatite, ascite, hyperbilirubinémie, jaunisse

Infections et infestations :

- Septicémie, choc septique, infection, septicémie bactérienne, abcès intestinal, cellulite, septicémie pseudomonale, infection des voies respiratoires inférieures, aspergillose bronchopulmonaire, colite à *Clostridium difficile*, pneumonie lobaire, infection pulmonaire pseudomonale

Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention :

- Rupture splénique

Épreuves de laboratoire :

- Augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'AST, augmentation de l'ALT

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Déshydratation, hyperglycémie, hyponatrémie, syndrome de lyse tumorale

Troubles du système nerveux :

- Crise de grand mal

Troubles rénaux et urinaires :

- Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Maladie pulmonaire interstitielle, embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Vascularite leucocytoclasique, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet (dermatose neutrophile fébrile aiguë), fasciite nécrosante

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Selon les données *in vitro*, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être médié par les isoformes du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, il est peu probable que les interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP entraînent des effets sur le métabolisme d'ONUREG^{MD}.

ONUREG^{MD} n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (gp-P).

De multiples transporteurs nucléosidiques participent au transport de l'azacitidine; par conséquent, il est peu probable que l'absorption de l'azacitidine soit altérée par des polymorphismes mononucléosidiques de transporteurs ou modulateurs nucléosidiques individuels.

9.3 Interactions médicament-médicament

L'exposition à l'azacitidine administrée par voie orale était peu modifiée lors de la coadministration avec un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole). Par conséquent, une modification de la dose n'est pas nécessaire lorsque ONUREG^{MD} est administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres modificateurs du pH.

Aucune interaction médicament-médicament cliniquement pertinente n'est à prévoir lorsque ONUREG^{MD} est administré avec des substrats du CYP ou des substrats de transporteurs. *In vitro*, l'azacitidine n'a pas inhibé la glycoprotéine P (gp-P), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP pour Breast Cancer Resistance Protein), les transporteurs d'anions organiques

(OAT pour Organic Anion Transporters) OAT1 et OAT3, les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP pour Organic Anion Transporting Polypeptides) OATP1B1 et OATP1B3 ou le transporteur de cations organiques (OCT pour Organic Cation Transporter) OCT2.

Des études *in vitro* ont démontré qu'à des concentrations allant jusqu'à 100 µM (soit environ 30 fois plus élevées que les concentrations pouvant être obtenues en clinique), l'azacitidine n'a pas induit les isoenzymes 1A2, 2C19, 3A4 ou 3A5 du CYP. D'autres études *in vitro* utilisant des concentrations allant jusqu'à 100 µM ont démontré que l'azacitidine n'a pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 et 2E1 du CYP. Par conséquent, l'induction ou l'inhibition des isoenzymes du CYP par l'azacitidine à des concentrations plasmatiques cliniquement atteignables est peu probable.

9.4 Interactions médicament-aliment

L'effet des aliments sur l'exposition à ONUREG^{MD} s'est avéré minime. Par conséquent, ONUREG^{MD} peut être administré avec ou sans nourriture (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions médicament-plante médicinale.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction relevée.

9.7 Interactions médicament-style de vie

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-style de vie (p. ex. tabagisme) n'a été menée.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'azacitidine est un inhibiteur de la méthyltransférase de l'ADN et un modificateur épigénétique. L'azacitidine est un analogue nucléosidique pyrimidique de la cytidine qui est incorporé dans l'ADN et l'ARN suivant sa pénétration dans la cellule et sa biotransformation enzymatique en nucléotides triphosphate.

L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN des cellules cancéreuses *in vitro*, y compris les cellules de leucémie myéloïde aiguë, inhibe l'ADN méthyltransférase, réduit la méthylation de l'ADN et altère l'expression génique, y compris la réexpression des gènes régulant la suppression tumorale, ainsi que la différenciation cellulaire. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ARN des cellules cancéreuses, y compris les cellules leucémiques, inhibe la méthyltransférase de l'ARN, réduit la méthylation de l'ARN et diminue la stabilité de l'ARN ainsi que la synthèse de protéines.

L'activité anti-leucémique de l'azacitidine a été démontrée *in vitro* par la réduction de la viabilité cellulaire et l'induction de l'apoptose dans les lignées cellulaires de la LMA. *In vivo*, l'azacitidine a réduit la charge tumorale et a prolongé la survie dans les modèles de tumeur leucémique.

10.2 Pharmacodynamie

L'effet régulateur épigénétique de l'azacitidine par voie orale sur la réduction de la méthylation globale de l'ADN dans le sang s'est maintenu avec une exposition prolongée à des doses quotidiennes de 300 mg administrées pendant 14 ou 21 jours d'un cycle de 28 jours dans les cancers myéloïdes, y compris chez les patients atteints de LMA dans une étude de phase I/II. Une corrélation positive a été observée entre l'exposition plasmatique à l'azacitidine et l'effet pharmacodynamique de la réduction de la méthylation globale de l'ADN dans le sang.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'ONUREG^{MD} chez les patients adultes atteints de cancer après l'administration d'une dose de 300 mg

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | t_{1/2} (h) | ASC_{0-∞} (ng·h/mL) | CL/F (L/h) | Vz/F (L) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Dose unique moyenne* | 145,1 | 1,0 | 0,5 | 241,6 | 1 242 | 881,1 |

* La moyenne géométrique est indiquée pour tous les paramètres, sauf pour le T_{max} (valeur médiane).

N = 30

ASC_{0-∞} = aire sous la courbe concentration-temps de zéro à l'infini; C_{max} = concentration maximale pour la première dose; CL/F = clairance apparente; t_{1/2} = demi-vie d'élimination; T_{max} = délai d'obtention de la C_{max}; Vz/F = volume de distribution apparent

Absorption : La moyenne géométrique (coefficient de variation [CV en %]) de la C_{max} et de l'ASC après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg était de 145,1 ng/mL (63,7) et de 241,6 ng·h/mL (64,5), respectivement. L'exposition était généralement linéaire avec des augmentations proportionnelles à la dose suivant une exposition systémique; une forte variabilité intersujets a été observée. L'absorption de l'azacitidine était rapide, avec un T_{max} médian de 1 heure suivant l'administration de la dose.

L'administration de doses multiples selon le schéma posologique recommandé n'a pas entraîné d'accumulation du médicament.

La biodisponibilité orale moyenne comparativement à l'administration sous-cutanée (SC) était d'environ 11 %.

Effet des aliments : L'administration d'un repas riche en gras et en calories (environ 800 à 1 000 calories, dont 150 provenant des protéines, 250 des glucides et de 500 à 600 provenant des gras) avec une seule dose de 300 mg d'azacitidine chez les patients adultes atteints de cancer a reporté le T_{max} d'environ 1 heure et a réduit la C_{max} de 21 %. La consommation d'un repas riche en gras et en calories n'a entraîné aucun changement significatif sur l'exposition à l'azacitidine (ASC_T) par rapport au jeûne. ONUREG^{MD} peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution : À la suite d'une administration orale, la moyenne géométrique du volume de distribution apparent s'est élevée à 881 L. Le pourcentage de liaison de l'azacitidine aux protéines plasmatiques était d'environ 6 à 12 %.

Métabolisme : Selon les données *in vitro*, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être médié par les isoenzymes du cytochrome P450.

L'azacitidine est métabolisée par hydrolyse spontanée et par déamination médiée par la cytidine déaminase.

Élimination : La moyenne géométrique de la clairance apparente de l'azacitidine était de 1 242 L/heure, tandis que celle de la demi-vie était d'environ 0,5 heure.

À la suite de l'administration intraveineuse de ¹⁴C-azacitidine à 5 patients cancéreux, l'excrétion urinaire cumulative correspondait à 85 % de la dose radioactive. L'excrétion fécale représentait < 1 % de la radioactivité administrée sur 3 jours. L'excrétion moyenne de la radioactivité dans l'urine suivant l'administration sous-cutanée de ¹⁴C-azacitidine était de 50 %. La quantité d'azacitidine inchangée récupérée dans l'urine par rapport à la dose était < 2 % à la suite d'une administration SC ou orale.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Aucune donnée n'est disponible sur l'administration d'ONUREG^{MD} aux enfants ou aux adolescents (< 18 ans).

Personnes âgées : L'âge (de 46 à 93 ans) n'entraîne aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'azacitidine administrée par voie orale. Par conséquent, aucune modification de la dose d'ONUREG^{MD} n'est requise, quel que soit l'âge du patient.

Sexe : Le genre n'entraîne aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'azacitidine.

Origine ethnique : Les effets de la race (race blanche [92 %]) sur la pharmacocinétique de l'azacitidine n'étaient pas concluants en raison du petit nombre de patients non blancs inscrits dans l'étude.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique modérée ou grave sur la pharmacocinétique de l'azacitidine n'ont pas été étudiés.

Il a été démontré qu'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et AST > LSN, ou bilirubine totale 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'azacitidine.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints de cancer, la pharmacocinétique de l'azacitidine a été comparée chez 6 patients ayant une fonction rénale normale (Clcr > 80 mL/min) avec 6 patients présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) suivant l'administration d'une dose sous-cutanée de 75 mg/m²/jour (jours 1 à 5). L'insuffisance rénale grave a augmenté l'exposition à l'azacitidine d'environ 70 % après une administration sous-cutanée unique et de 41 % après plusieurs administrations sous-cutanées.

L'exposition à l'azacitidine (ASC) suivant une administration orale est environ 75 % plus faible que celle obtenue après une administration SC; par conséquent, une augmentation de l'exposition d'environ 40 % suivant une administration orale demeure sécuritaire et tolérable. ONUREG^{MD} peut être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale sans ajustement initial de la dose. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter toute toxicité, puisque ONUREG^{MD} et/ou ses métabolites sont

principalement excrétés par les reins (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose pendant le traitement**).

Obésité : Le poids corporel (de 39,3 à 129 kg) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'azacitidine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les plaquettes alvéolées à une température de 15 à 30 °C. Conserver le médicament dans les plaquettes alvéolées d'origine en aluminium.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas écraser les comprimés.

Si la poudre entre en contact avec la peau, laver immédiatement la région à fond avec du savon et de l'eau. Si la poudre entre en contact avec les muqueuses, rincer immédiatement la région avec de l'eau.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

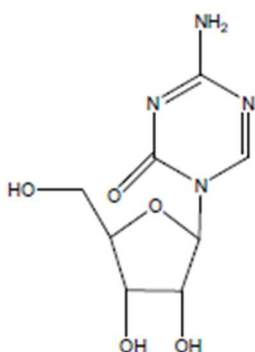
Substance pharmaceutique

Nom propre : azacitidine

Nom chimique : 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazine-2(1H)-one

Formule et masse moléculaire : C₈H₁₂N₄O₅, 244 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'azacitidine est un solide blanc à blanc cassé. Elle est insoluble dans l'acétone, l'éthanol et la méthyléthylcétone; légèrement soluble dans l'éthanol/eau (50/50), le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol; quelque peu soluble dans l'eau, l'octanol saturé en eau, le dextrose à 5 % dans l'eau, le N-méthyl-2-pyrrolidone, une solution physiologique salée et une solution de Tween 80 à 5 % dans l'eau; et soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO).

14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité cliniques d'ONUREG^{MD} ont été évaluées chez des patients adultes atteints de LMA en rémission dans l'essai CC-486-AML-001.

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 : Résumé des essais cliniques menés chez des patients atteints de LMA en rémission

| N° de l'étude Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Nombre de sujets |
|--|---|------------------|
|--|---|------------------|

| | | |
|---|--|--|
| <p>CC-486-AML-001 (QUAZAR) Étude de phase III multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo comparant l'efficacité et l'innocuité d'ONUREG^{MD} plus MSS à celles du placebo plus MSS comme traitement d'entretien de la LMA chez des sujets ayant obtenu une RC ou une RCi suivant un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation.</p> | <p>300 mg d'ONUREG^{MD} ou placebo correspondant 1 f.p.j. pendant 14 jours de chaque cycle de traitement de 28 jours^a</p> | <p>Groupe ONUREG^{MD} = 238 Groupe placebo = 234</p> |
|---|--|--|

f.p.j. = fois par jour; LMA = leucémie myéloïde aiguë; MSS = meilleurs soins de soutien; RC = rémission morphologique complète; RCi = rémission morphologique complète avec rétablissement hématologique incomplet
^a La dose pouvait être modifiée en cas d'effets indésirables. Advenant une rechute de la maladie (de 5 % à 15 % de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse), le schéma posologique pouvait être prolongé selon le jugement de l'investigateur.

Essai CC-486-AML-001 :

L'étude portait sur des patients adultes âgés de ≥ 55 ans atteints de LMA *de novo*, de LMA secondaire suivant un diagnostic antérieur de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ayant obtenu une première RC/RCi dans les 4 mois \pm 7 jours suivant une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans consolidation avant la répartition aléatoire. Les patients n'étaient pas admissibles à une greffe au moment de la répartition aléatoire. L'inadmissibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) était due à l'âge, aux maladies concomitantes, à l'indice fonctionnel, à l'absence de donneur disponible, à la cytogénétique défavorable ou au choix du patient.

Les patients des deux groupes de traitement ont reçu les meilleurs soins de soutien jugés comme nécessaires par l'investigateur. Les meilleurs soins de soutien comprenaient, sans s'y limiter, des transfusions de globules rouges; des transfusions de plaquettes; l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse; un traitement antibiotique, antiviral et/ou antifongique; des facteurs stimulant les colonies de granulocytes; un traitement antiémétique et un soutien nutritionnel.

La durée médiane du traitement dans l'essai CC-486-AML-001 a été de 11,6 mois (plage : de 0,5 à 74,3 mois) avec ONUREG^{MD} par rapport à 5,7 mois (plage : de 0,7 à 68,5 mois) avec le placebo.

Le Tableau 7 résume les données démographiques des patients et les caractéristiques liées à la maladie au début de l'étude.

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des patients et des caractéristiques liées à la maladie au début de l'essai de phase III CC-486-AML-001

| Paramètre | ONUREG ^{MD} (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Âge (années) | | |
| Médiane (min, max) | 68,0 (55, 86) | 68,0 (55, 82) |
| Race, n (%) | | |

| Paramètre | ONUREG ^{MD} (N = 238) | Placebo (N = 234) |
|---|-----------------------------------|----------------------|
| Blanche | 216 (90,8) | 197 (84,2) |
| Noire ou afro-américaine | 2 (0,8) | 6 (2,6) |
| Asiatique | 6 (2,5) | 20 (8,5) |
| Autre | 12 (5,0) | 11 (4,7) |
| Non recueillie ou non signalée | 2 (0,8) | 0 |
| Type de LMA, n (%) | | |
| Primitive (<i>de novo</i>) | 213 (89,5) | 216 (92,3) |
| Secondaire | 25 (10,5) | 18 (7,7) |
| Indice fonctionnel ECOG, n (%) | | |
| Grade 0 | 116 (48,7) | 111 (47,4) |
| Grade 1 | 101 (42,4) | 106 (45,3) |
| Grade 2 | 21 (8,8) | 15 (6,4) |
| Grade 3 | 0 | 2 (0,9) |
| Risque cytogénétique au moment du diagnostic, n (%) | | |
| Intermédiaire ¹ | 203 (85,3) | 203 (86,8) |
| Élevé ² | 35 (14,7) | 31 (13,2) |
| Traitement de consolidation reçu après le traitement d'induction, n (%) | | |
| Oui | 186 (78,2) | 192 (82,1) |
| 1 cycle | 110 (46,2) | 102 (43,6) |
| 2 cycles | 70 (29,4) | 77 (32,9) |
| 3 cycles | 6 (2,5) | 13 (5,6) |
| Non | 52 (21,8) | 42 (17,9) |
| MRM au moment de la répartition aléatoire ³ , n (%) | | |
| Absente | 133 (55,9) | 111 (47,4) |
| Présente | 103 (43,3) | 116 (49,6) |
| Manquant | 2 (0,8) | 7 (3,0) |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LMA = leucémie myéloïde aiguë; MRM = maladie résiduelle minimale; RC = rémission morphologique complète; RCi = rémission morphologique complète avec rétablissement hématologique incomplet

¹ Un risque intermédiaire était défini comme un statut cytogénétique normal +8, t(9;11) ou autre anomalie non définie.

² Un risque élevé était défini comme un statut complexe (≥ 3 anomalies) : -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); ou t(9;22).

³ La MRM dans la moelle osseuse était évaluée durant la période de sélection au moyen de la technique de cytométrie de flux à un niveau de sensibilité de 0,1 %.

14.2 Résultats de l'étude

L'efficacité d'ONUREG^{MD} chez les patients adultes en rémission de la LMA a été établie en fonction du critère principal de survie globale (SG).

Les résultats sur l'efficacité sont présentés au Tableau 8. La SG médiane s'est avérée significativement plus élevée avec ONUREG^{MD} par rapport au placebo : 24,7 mois contre 14,8 mois (RR de 0,69; IC à 95 % : 0,55-0,86; $p = 0,0009$), ce qui indique une réduction de 31 % du risque de décès dans le groupe ONUREG^{MD}. Les courbes de Kaplan-Meier montrent les résultats liés à la SG (figure 1).

Tableau 8: Résultats liés à l'efficacité dans l'essai CC-486-AML-001 chez les patients atteints de LMA en rémission

| Statistiques relatives aux critères d'évaluation de l'efficacité | ONUREG ^{MD} N = 238 ^d | Placebo N = 234 ^d |
|--|--|---------------------------------|
| Survie globale (principal critère d'évaluation) | | |
| Nombre de décès, n (%) | 158 (66,4) | 171 (73,1) |
| Survie globale médiane (IC à 95 %) ^a , mois | 24,7 (18,7-30,5) | 14,8 (11,7-17,6) |
| Rapport des risques C/P (IC à 95 %) ^b | 0,69 (0,55-0,86) | |
| Test logarithmique par rang stratifié : Valeur de p^c | 0,0009 | |
| Estimations de la survie | | |
| 1 an (IC à 95 %) | 0,73 (0,67-0,78) | 0,56 (0,49-0,62) |
| 2 ans (IC à 95 %) | 0,51 (0,44-0,57) | 0,37 (0,31-0,43) |

IC = Intervalle de confiance

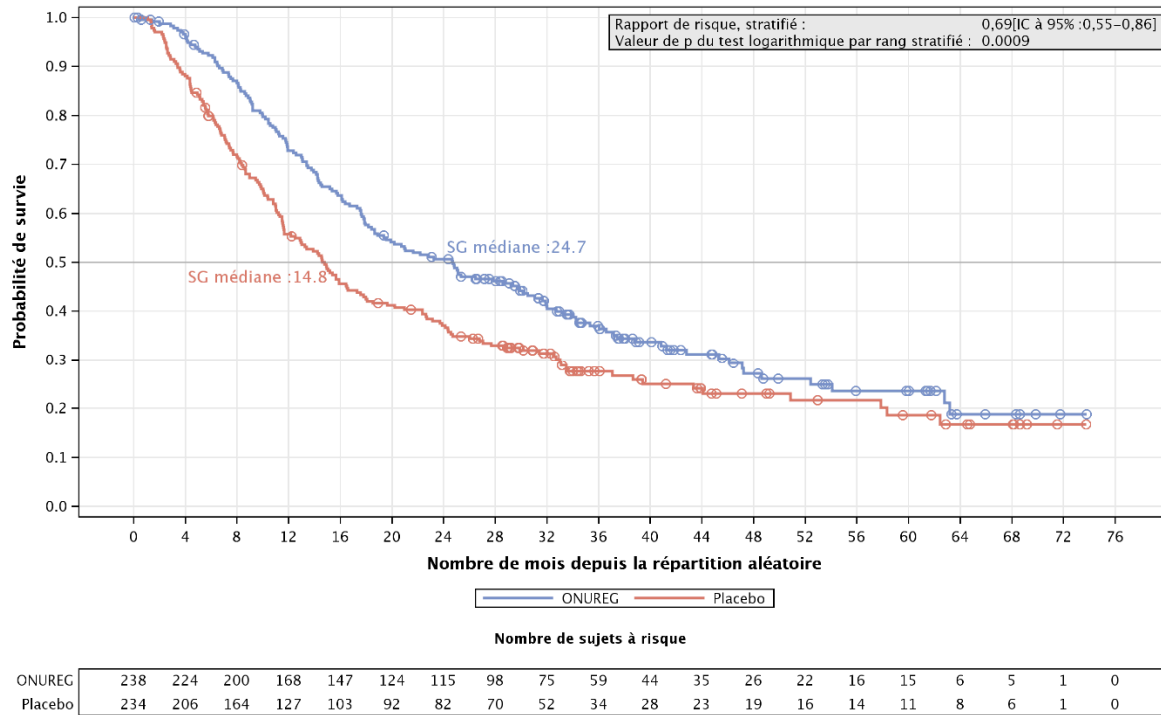
^a L'estimation médiane de la SG provient d'une analyse de Kaplan-Meier non stratifiée.

^b Le rapport des risques provient d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié selon l'âge, la catégorie de risque cytogénétique et l'administration ou non d'un traitement de consolidation.

^c La valeur de p est bilatérale et provient d'un test logarithmique par rang stratifié selon l'âge, la catégorie de risque cytogénétique et l'administration ou non d'un traitement de consolidation.

^d Inclut les patients dont le schéma posologique a été prolongé en raison d'une rechute de la maladie (de 5 % à 15 % de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse) selon le jugement de l'investigateur.

Figure 1 : Graphique Kaplan-Meier de la survie globale avec ONUREG^{MD} (CC-486) p/r au placebo



IC = intervalle de confiance; RR = rapport des risques; SG : survie globale

La survie sans rechute (SSR), le principal critère d'évaluation secondaire de l'essai QUAZAR, corrobore les résultats relatifs à la SG. La SSR médiane s'est élevée à 10,2 mois avec ONUREG^{MD} par rapport à 4,8 mois avec le placebo (RR de 0,65; IC à 95 % : 0,52-0,81; $p = 0,0001$).

Les analyses prédéfinies de la SG et de la SSR par sous-groupe ont montré un effet thérapeutique constant avec ONUREG^{MD} dans les sous-groupes démographiques et liés à la maladie, y compris ceux basés sur le risque cytogénétique initial, le nombre de cycles de consolidation antérieurs reçus et le statut relatif à la RC/RCi au moment de la répartition aléatoire.

Selon les scores à l'échelle d'évaluation FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) pour la fatigue ainsi que les mesures de la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) du questionnaire EQ-5D-3L, aucune différence cliniquement significative dans la QdV n'a été observée entre les groupes de traitement ONUREG^{MD} + MSS et placebo + MSS.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données toxicologiques ont été recueillies à partir d'études *in vitro* et d'études menées chez la souris, le rat, le chien et le singe rhésus. Une toxicité, y compris des effets sur la carcinogénicité, la reproduction et le développement, est survenue chez les animaux à des doses inférieures à la dose clinique maximale recommandée de 300 mg d'ONUREG^{MD} (équivalant à 185 mg/m² pour une personne pesant 60 kg).

Toxicologie générale

Carcinogénicité :

Des études sur la carcinogénicité ont montré que l'azacitidine est cancérigène chez la souris et le rat à la suite d'une administration IP. L'interprétation des résultats de l'étude est compromise par une toxicité élevée et une mortalité précoce chez la souris et le rat aux doses élevées. Chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu 2,6 mg/kg ou 5,2 mg/kg (15,6 mg/m² ou 31,2 mg/m²; environ 8 à 32 % de la dose quotidienne recommandée d'ONUREG pour les humains) d'azacitidine pendant environ 9 mois (34 semaines), des lésions néoplasiques ont été notées dans de nombreux tissus, notamment une incidence accrue de tumeurs testiculaires, par rapport aux sujets témoins. L'azacitidine a induit des tumeurs du système hématopoïétique chez les souris femelles à la dose de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², ce qui représente environ 4 % de la dose quotidienne recommandée d'azacitidine par voie orale chez l'humain, exprimée en mg/m²) administrée par voie intrapéritonéale 3 fois par semaine pendant 52 semaines, ainsi que des tumeurs du système lymphoréticulaire, des poumons, des glandes mammaires et de la peau chez les souris recevant l'azacitidine par voie intrapéritonéale à raison de 2 mg/kg (6 mg/m², ce qui représente environ 3 % de la dose quotidienne recommandée d'azacitidine par voie orale pour les humains, exprimée en mg/m²) une fois par semaine pendant 50 semaines.

Génotoxicité :

Les études de génotoxicité *in vitro* ont systématiquement démontré que l'azacitidine est à la fois mutagène et clastogène et qu'elle induit des aberrations chromosomiques *in vitro*. L'azacitidine a entraîné une réponse mutagène dans les systèmes bactériens à des doses de 1 à 10 µg/plaque et a induit une augmentation du nombre de micronoyaux dans les cellules de mammifères à une concentration de 0,1 à 5 µM.

Doses répétées :

Dans une étude de toxicité orale de 14 jours menée chez des chiens, des cas de mortalité ont été observés avec les doses de 0,4 et 0,8 mg/kg/jour (8 et 16 mg/m²/jour). Des anomalies liées à la dose ont été observées à partir de la dose de 0,2 mg/kg/jour (4 mg/m²/jour), y compris une pancytopenie en corrélation avec une hypoplasie de la moelle osseuse, une déplétion lymphoïde dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques, une dilatation glandulaire/luminale et une nécrose de cellules isolées dans les cryptes muqueuses de l'intestin grêle et du gros intestin et/ou une vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire. À la dose de 0,2 mg/kg/jour, ces anomalies se sont partiellement ou complètement résolues après une période de récupération de 3 semaines. À la suite d'administrations parentérales d'azacitidine à des intervalles de doses comparables, des cas de mortalité et des effets toxiques similaires touchant les organes cibles ont été observés chez les rongeurs, les chiens et les singes.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans les études sur la fertilité chez les rats mâles, le traitement par l'azacitidine a entraîné une diminution de la fertilité après l'administration intrapéritonéale (IP) d'une dose de 5 mg/kg (30 mg/m²) 3 fois par semaine pendant 11 semaines avant l'accouplement. Les mâles ayant reçu une dose de 2,5 mg/kg (15 mg/m²) étaient fertiles, mais leur accouplement avec des femelles non traitées a entraîné une augmentation des pertes d'embryons préimplantation et une augmentation du nombre moyen d'embryons anormaux.

Chez les souris, une fréquence de 44 % de mort embryonnaire intra-utérine (absorption accrue) a été observée après une seule injection intrapéritonéale (IP) de 6 mg/m² d'azacitidine (correspondant environ à 3,2 % de la dose quotidienne recommandée d'ONUREG^{MD} chez les humains, exprimée en mg/m²) le jour 10 de la gestation. Des anomalies de développement du cerveau ont été détectées avec l'administration d'azacitidine le jour 15 de la gestation ou avant.

Chez les rats, l'azacitidine s'est avérée embryotoxique après l'administration IP d'une dose de 6,0 mg/m² (1,0 mg/kg; doses inférieures à la dose quotidienne recommandée d'ONUREG chez les humains) les jours 4 à 8 de la gestation (postimplantation), bien que le traitement pendant la période de préimplantation (les jours de gestation 1 à 3) n'ait entraîné aucun effet indésirable sur les embryons à cette dose.

L'azacitidine a entraîné une augmentation des morts fœtales et des résorptions à la suite de l'administration d'une dose IP unique de 3 à 12 mg/m² le jour 9 ou 10 de la gestation; le pourcentage moyen d'animaux vivants par portée a diminué à 9 % chez les sujets témoins avec la dose la plus élevée le jour 9 de la gestation. De multiples anomalies fœtales statistiquement significatives ont été observées chez les rats après l'administration IP d'une dose \geq 1,8 mg/m² (0,3 mg/kg) les jours 1 à 8 de la gestation, ou après l'administration IP d'une dose unique de 3 à 12 mg/m² (de 0,5 à 2 mg/kg, respectivement) le jour 9, 10, 11 ou 12 de la gestation. Les anomalies observées comprenaient les suivantes : anomalies du SNC (exencéphalie/encéphalocèle), anomalies des membres (micromélie, pied bot, syndactylie, oligodactylie) et autres (microphthalmie, micrognathie, gastroschisis, œdème et anomalies des côtes). Les doses utilisées dans ces études correspondaient à 1,0 à 6,5 % de la dose quotidienne recommandée d'ONUREG^{MD} chez les humains, exprimée en mg/m².

Étude de pharmacologie portant sur l'innocuité :

Une étude de pharmacologie *in vivo* portant sur l'innocuité, menée chez des chiens recevant

l'azacitidine à des doses intraveineuses uniques de ≥ 2 mg/kg (≥ 40 mg/m²), a révélé des cas d'accélération de la fréquence cardiaque, de diminution de la tension artérielle et d'allongement de l'intervalle QTc. Les interprétations de cette étude sont limitées par des facteurs concomitants associés à la toxicité, y compris des signes cliniques graves (p. ex. vomissements, rougeur de la peau, diminution de la consommation alimentaire et diminution de l'activité locomotrice spontanée, ainsi que changements dans les fèces, comme des selles aqueuses, mucoïdes ou molles). En outre, les grandes excursions de la fréquence cardiaque, les diminutions du potassium et le tonus élevé du système nerveux autonome, reflétés par le spectre des signes cliniques et la tachycardie, limitent l'interprétation des mesures. Les résultats des études tissulaires *in vitro* corroborent la conclusion selon laquelle l'azacitidine n'entraîne aucun effet direct sur les paramètres vasodilatateurs de l'aorte isolée chez les rats, ni aucun effet chronotrope positif sur le centre rythmogène de l'oreillette droite chez les cobayes, ni aucun effet sur la fréquence et la contractilité cardiaques dans le cœur isolé perfusé des cobayes. Cela suggère donc que les changements dans la tension artérielle et la fréquence cardiaque observés dans l'étude cardiovasculaire menée chez des chiens étaient également dus à des effets indirects de la toxicité liée à l'azacitidine.

Dans les études de pharmacologie sur l'innocuité de doses uniques chez le rat, l'azacitidine a altéré différents paramètres fonctionnels du système nerveux central (SNC), notamment en réduisant l'activité locomotrice et le tonus musculaire, ainsi que plusieurs paramètres de la fonction respiratoire, notamment en réduisant la fréquence respiratoire et le volume courant/minute, à des doses de 10 à 40 mg/kg (de 60 à 240 mg/m²) par voie intraveineuse.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr ONUREG^{MD}
comprimés d'azacitidine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ONUREG^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ONUREG^{MD}**.

Pourquoi ONUREG^{MD} est-il utilisé?

ONUREG^{MD} est destiné aux adultes qui ne présentent plus de signes (rémission) d'un cancer du sang appelé leucémie myéloïde aiguë (LMA). ONUREG^{MD} maintient la rémission chez les patients atteints de LMA :

- qui pourraient ou non avoir reçu une phase supplémentaire de chimiothérapie (traitement de consolidation), et
- qui ne sont pas admissibles à recevoir une greffe de cellules souches.

Comment ONUREG^{MD} agit-il?

ONUREG^{MD} aide à prévenir la croissance des cellules cancéreuses. L'azacitidine perturbe la production des nouveaux éléments constitutifs génétiques des cellules, ce qui aide à tuer les cellules cancéreuses dans la leucémie, un type de cancer du sang.

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la façon dont ONUREG^{MD} agit ou pour savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit.

Quels sont les ingrédients d'ONUREG^{MD}?

Ingrédients médicinaux : azacitidine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol/macrogol, stéarate de magnésium, triacétine

ONUREG^{MD} est offert sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 200 mg ou 300 mg

Ne prenez pas ONUREG^{MD} si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament ou du contenant;
- vous êtes atteint d'un cancer du foie avancé;
- vous êtes atteint d'un cancer du sang appelé syndrome myélodysplasique (SMD), à moins que vous ne participiez à un essai contrôlé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ONUREG^{MD} afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou si vous ou votre partenaire envisagez de le devenir;

- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire; vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ONUREG^{MD}.
- si vous êtes atteint d'un cancer du sang appelé syndrome myélodysplasique (SMD).
- si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques.
- si vous avez des troubles cardiaques.

Autres mises en garde à connaître :

- ONUREG^{MD} n'est pas interchangeable avec l'azacitidine pour injection et ne doit ni la remplacer ni être remplacé par celle-ci.

Fertilité :

- ONUREG^{MD} peut nuire à la fertilité des hommes et des femmes. Si vous souhaitez avoir ou concevoir des enfants, consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment préserver votre fertilité avant de commencer le traitement.

Femmes : mises en garde importantes

- Vous ne devez pas prendre ONUREG^{MD} si vous êtes enceinte. ONUREG^{MD} peut causer du tort à votre bébé à naître.
- Si vous êtes capable de devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera de subir un test de grossesse avant d'amorcer le traitement par ONUREG^{MD}.
- Si vous êtes enceinte ou le devenez pendant que vous prenez ONUREG^{MD}, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Il vous expliquera les risques.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ONUREG^{MD} et au moins pendant les 6 mois qui suivent votre dernière dose. Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception qui peuvent vous convenir.

Allaitement :

- N'allaitiez pas pendant le traitement par ONUREG^{MD} et pendant au moins une semaine suivant la dernière dose. On ne sait pas si ONUREG^{MD} passe dans le lait maternel.

Hommes : mises en garde importantes

- Pendant que vous prenez ONUREG^{MD} et pendant au moins 6 mois suivant votre dernière dose :
 - Votre partenaire ne doit pas devenir enceinte de vous, et
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception qui peuvent vous convenir.

ONUREG^{MD} peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Troubles d'estomac, comme des nausées, des vomissements ou de la diarrhée.** Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire des médicaments pour traiter ou prévenir ces symptômes.
- **Troubles sanguins :** ONUREG^{MD} peut causer une **neutropénie** (faible taux de globules blancs, parfois accompagné de fièvre) et une **thrombocytopénie** (faible taux de plaquettes). Votre professionnel de la santé pourrait ajuster la façon dont vous prenez ONUREG^{MD} si vous présentez ces effets secondaires.

Pour plus de renseignements sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves, leurs symptômes et ce qu'il faut faire à leur sujet, consulter le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ». Le tableau se trouve plus loin dans cette section « Renseignements sur le médicament pour le patient ».

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Évitez d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets d'ONUREG^{MD} sur vous. Si vous vous sentez fatigué ou faible ou avez des troubles d'estomac, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions possibles avec ONUREG^{MD} :

Aucune interaction pertinente n'est connue à ce jour.

Comment prendre ONUREG^{MD} :

- Pour prévenir les nausées et les vomissements, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de prendre un autre médicament avant de prendre votre dose d'ONUREG^{MD}. Il déterminera si vous devez prendre ce médicament supplémentaire sur une base continue.
- Prenez ONUREG^{MD} comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Prenez ONUREG^{MD} par la bouche à peu près à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Il ne faut pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.
- Prenez ONUREG^{MD} avec ou sans nourriture.
- Ne dépassez pas la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez pas la dose ou l'horaire de prise d'ONUREG^{MD}, à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande.

Dose recommandée :

Adultes :

- Prenez 300 mg une fois par jour. ONUREG^{MD} doit être pris pendant 14 jours, suivis d'une pause sans traitement de 14 jours. Ce cycle de traitement doit être répété tous les 28 jours.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre santé. Il pourrait réduire votre dose, ou encore interrompre ou arrêter définitivement votre traitement. Cela dépendra de votre état de santé à ce moment ou du fait que vous preniez certains autres médicaments ou présentiez certains effets secondaires.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'ONUREG^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si une dose d'ONUREG^{MD} est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle :

- Prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Prenez la dose suivante à votre heure habituelle le lendemain.
- Ne prenez pas deux doses le même jour.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose d'ONUREG^{MD}, ne prenez pas une autre dose le même jour. Prenez votre dose suivante à votre heure habituelle le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONUREG^{MD}?

En prenant ONUREG^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent :

- anxiété
- fatigue/faiblesse
- constipation
- douleur dans la région de l'estomac
- gaz excessifs
- douleur dans les articulations, le dos, les bras et/ou les jambes
- diminution de l'appétit
- étourdissements

Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests avant, pendant et après votre traitement, notamment des analyses sanguines pour vérifier le nombre de vos cellules sanguines. Des tests plus fréquents pourraient être nécessaires. On vous informera si les résultats de vos tests sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Uniquement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| TRÈS COURANT | | | |
| Neutropénie ou leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux | | √ | |
| Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : bleus ou saignements de plus longue durée que d'habitude lorsque vous vous blessez; fatigue et faiblesse | | √ | |
| Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, | | √ | |

| | | | |
|--|--|---|---|
| perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse | | | |
| Nausées, vomissements, diarrhée | | √ | |
| COURANT | | | |
| Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine lorsque vous respirez ou tousez, confusion, toux pouvant produire des sécrétions, fatigue, fièvre, transpiration et frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement | | | √ |
| Syncope (évanouissement) : perte de conscience temporaire due à une chute soudaine de la tension artérielle | | √ | |
| Infection des voies respiratoires supérieures (rhume ou grippe) : écoulement nasal ou congestion nasale, mal de gorge, toux, congestion des sinus, douleurs corporelles, maux de tête, éternuements, fièvre, malaise général | | √ | |
| Infection des voies urinaires (infection touchant le système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur au bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble | | √ | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 30 °C. Conserver le médicament dans les plaquettes alvéolées d'origine en aluminium.

Se laver les mains et la peau à l'eau et au savon immédiatement après avoir touché aux comprimés d'ONUREG^{MD}. Si les comprimés entrent en contact avec des muqueuses (régions tendres et humides à l'intérieur des orifices corporels), rincer immédiatement la zone avec de l'eau.

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

Il ne faut jeter aucun médicament dans les égouts ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus.

Pour en savoir davantage au sujet d'ONUREG^{MD}, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également ces renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) et le site Web du fabricant (www.celgene.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-923-5436.

Ce dépliant a été rédigé par Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb.

© 2020 Celgene Corporation

MD ONUREG est une marque déposée de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Dernière révision : 4 janvier 2021