

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg azacitidin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3,61 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg azacitidin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5,42 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter

Lyserrød, oval filmovertrukket tablet, 17,0 × 7,6 mm, præget med "200" på den ene side og "ONU" på den anden side.

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter

Brun, oval filmovertrukket tablet, 19,0 × 9,0 mm, præget med "300" på den ene side og "ONU" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onureg er indiceret som vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML), som har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer (CRi) efterfulgt af induktionsbehandling med eller uden konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater til, inklusiv dem der vælger ikke at gå videre til, hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Onureg bør initieres og monitoreres under supervision af en læge, der har erfaring i anvendelsen af kemoterapeutika.

Patienter skal behandles med et antiemetika 30 minutter før hver dosis af Onureg i de første 2 behandlingscykluser. Profylakse med antiemetika kan udelades efter 2 cykluser, hvis der ikke har været kvalme og opkastning (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg azacitidin oralt én gang daglig. Hver gentagne cyklus består af en behandlingsperiode på 14 dage efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage (28-dages behandlingscyklus).

Behandling med Onureg bør fortsættes indtil der ikke observeres flere end 15 % blaster i perifært blod eller knoglemarv eller indtil uacceptabel toksicitet (se vejledning i dosisjusteringsskema for sygdomstilbagefald).

Onureg bør ikke anvendes udskifteligt med injicerbar azacitidin på grund af forskelle i eksponering, dosis og behandlingsplan. Det anbefales, at sundhedspersoner verificerer lægemiddelnævnet, dosis og administrationsrute.

Laboratorieprøver

Komplet blodtælling skal foretages inden behandlingsstart. Komplet blodtællingsmonitorering anbefales også hver anden uge i de første 2 cyklusser (56 dage), hver anden uge i de næste 2 cyklusser efter dosisjustering og herefter månedligt, før opstart af efterfølgende behandlingscyklusser (se pkt. 4.4).

Ændring af doseringsplan for tilbagefald af AML

En forlængelse af doseringsskemaet fra 14 til 21 dage af gentagne 28-dages cyklusser bør overvejes, i tilfælde af sygdomstilbagefald med 5 % til 15 % blaster i perifært blod eller knoglemarv i forbindelse med klinisk vurdering. Dosering bør ikke overstige 21 dage under enhver 28-dages periode. Onureg bør seponeres hvis der observeres flere end 15 % blaster i enten perifært blod eller knoglemarv eller ved lægens skøn.

Dosisjustering for bivirkninger

Vejledning til dosisjusteringer for hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger er anbefalet baseret på kliniske og laboratoriefund (se Tabel 1).

Tabel 1: Dosisjusteringer for hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger

Kriterier*	Anbefalet handling
Grad 4 neutropeni eller Grad 3 neutropeni med feber	<u>Første tilfælde</u> - Afbryd Onureg. Genoptag behandlingscyklussen ved den samme dosis, når neutrofiler vender tilbage til Grad 2 eller lavere. - Anvend understøttende behandling så som granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF), som klinisk indiceret (se pkt. 4.4). <u>Tilfælde i 2 på hinanden følgende cyklusser</u> - Afbryd Onureg. Genoptag behandlingscyklussen ved en reduceret dosis på 200 mg efter neutrofiler er vendt tilbage til Grad 2 eller lavere. - Hvis en patient fortsætter med at opleve toksiciteten efter dosisreduktion, reduceres behandlingsvarigheden med 7 dage. - Hvis toksiciteten fortsætter eller forekommer igen efter dosis- og doseringsfrekvensreduktion seponeres Onureg. - Anvend understøttende behandling så som G-CSF, som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).
Grad 4 trombocytopeni eller Grad 3 trombocytopeni med blødning	<u>Første tilfælde</u> - Afbryd Onureg. Genoptag behandlingscyklussen ved den samme dosis, når trombocytter vender tilbage til Grad 2 eller lavere. <u>Tilfælde i 2 på hinanden følgende cyklusser</u> - Afbryd Onureg. Genoptag behandlingscyklussen ved en reduceret dosis på 200 mg efter trombocytter er vendt tilbage til Grad 2 eller lavere. - Hvis en patient fortsætter med at opleve toksiciteten efter dosisreduktion, reduceres behandlingsvarigheden med 7 dage. - Hvis toksiciteten fortsætter eller forekommer igen efter dosis- og doseringsfrekvensreduktion seponeres Onureg.
Grad 3 eller højere kvalme, opkastning eller diarré	- Afbryd Onureg. Genoptag behandlingscyklussen ved den samme dosis, når toksiciteten er nedsat til Grad 1 eller lavere. - Anvend understøttende behandling så som behandling med antiemetika og behandle diarré når symptomerne begynder (se pkt. 4.4). - Hvis hændelsen forekommer igen, afbrydes dosis indtil nedsat til Grad 1 eller lavere og dosis reduceres til 200 mg. - Hvis en patient fortsætter med at opleve toksiciteten efter dosisreduktion, reduceres behandlingsvarigheden med 7 dage. - Hvis toksiciteten fortsætter eller forekommer igen efter dosis- og doseringsfrekvensreduktion seponeres Onureg.
Andre Grad 3 eller højere non-hæmatologiske hændelser	- Afbryd Onureg og giv medicinsk støtte i henhold til lokale anbefalinger. Genoptag behandlingscyklussen ved den samme dosis, når toksiciteten er nedsat til Grad 1 eller lavere. - Hvis toksiciteten forekommer igen afbrydes Onureg indtil nedsat til Grad 1 eller lavere og dosis reduceres til 200 mg. - Hvis en patient fortsætter med at opleve toksiciteten efter dosisreduktion, reduceres behandlingsvarigheden med 7 dage. - Hvis toksiciteten fortsætter eller forekommer igen efter dosis- og doseringsfrekvensreduktion seponeres Onureg.

* Grad 1 er mild, Grad 2 er moderat, Grad 3 er alvorlig, Grad 4 er livstruende. Toksicitetsgrader er i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3* (NCI-CTCAE v4.3).

Manglende eller forsinkede doseringer

Hvis en dosis glemmes eller ikke tages til sædvanlig tid, skal dosen tages så hurtigt som muligt på den samme dag. Derefter skal den næste planlagte dosis tages til normal tid den efterfølgende dag. To doser må ikke tages på den samme dag.

Hvis en dosis kastes op, må en ny dosis ikke tages samme dag. Vend i stedet for tilbage til det normale doseringstidspunkt den efterfølgende dag.

Særlige populationer

Ældre patienter

Der anbefales ingen dosisjusteringer for patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Onureg kan administreres til patienter med mild, moderat eller svært nedsat nyrefunktion uden initial dosisjustering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin (BIL) $\leq$ øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller BIL 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Patienter med moderat (BIL $> 1,5$ til $3 \times$ ULN) og svært nedsat leverfunktion (BIL $> 3 \times$ ULN) bør monitoreres hyppigere for bivirkninger og passende dosisjustering bør foretages (se Tabel 1).

Pædiatrisk population

Onuregs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onureg er til oral anvendelse.

Onureg kan tages med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele med et glas vand på cirka samme tidspunkt hver dag. De skal ikke deles, knuses, opløses eller tygges (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk toksicitet

Behandling med Onureg kan associeres med neutropeni, trombocytopeni og febril neutropeni (se pkt. 4.8 for hyppigheder). Afbrydelse, reduktion eller seponering af Onureg kan være nødvendigt for at håndtere hæmatologiske toksiciteter. Patienter skal opfordres til straks at indberette febrile episoder. Patienter med lavt antal blodplader skal opfordres til at rapportere tidligere tegn eller symptomer på blødning. Understøttende behandling såsom antibiotika og/eller antipyretika til behandling af infektion/feber og G-CSF for neutropeni skal gives baseret på individuelle patientkarakteristika, behandlingsrespons og i henhold til nuværende kliniske retningslinjer (se pkt. 4.2 Tabel 1).

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinale toksiciteter var de mest hyppige bivirkninger i patienter behandlet med Onureg (se pkt. 4.8). Der skal administreres profylaktisk antiemetika-behandling til patienter i de første 2 cyklusser af behandling med Onureg (se pkt. 4.2). Diarré skal behandles straks når symptomerne

begynder. Afbrydelse, reduktion eller seponering af Onureg kan være nødvendigt for at håndtere gastrointestinale toksiciteter (se pkt. 4.2).

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal benytte effektiv prævention under behandling og op til 6 måneder efter behandling. Mænd skal benytte effektiv prævention under behandling og op til 3 måneder efter behandling (se pkt. 4.6).

Lactoseintolerans

Onureg-tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med azacitidin.

I tilfælde af samtidig administration med andre antineoplastiske midler anbefales forsigtighed og monitorering, da en antagonistisk, additiv eller synergistisk farmakodynamisk effekt ikke kan udelukkes. Disse virkninger kan være afhængige af dosis, sekvens og administrationsplan.

Eksposering af Onureg var minimalt påvirket, når det blev administreret sammen med en protonpumpehæmmer (omeprazol). Derfor er dosisjustering ikke nødvendig, når Onureg administreres sammen med protonpumpehæmmere eller andre pH-modificerende substanser.

Et *in vitro*-studie af azacitidin med humane leverfraktioner indikerede at azacitidin ikke blev metaboliseret af cytokrom P450-isoformer (CYP'er). Derfor betragtes interaktion med CYP-induktorer eller -hæmmere som værende usandsynligt (se pkt. 5.2).

Kliniske relevante hæmmende eller induktive virkninger af azacitidin på metabolisme af cytokrom P450-substrater er usandsynlige (se pkt. 5.2). Ingen kliniske relevante lægemiddelinteraktioner er forventet, når Onureg administreres sammen med substrater af P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistensprotein (BCRP), organiske anion-transportere (OAT) OAT1 og OAT3, organisk anion-transporterende polypeptider (OATP) OATP1B1 og OATP1B3 eller organiske kation-transportere (OCT) OCT2.

Azacitidin er ikke et substrat af P-gp og derfor forventes det ikke at interagere med P-gp-induktorer eller -hæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal benytte effektiv prævention under behandling og op til 6 måneder efter behandling. Mænd skal frarådes at blive far, mens de er i behandling, og de skal bruge effektiv prævention under og op til 3 måneder efter behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Onureg hos gravide kvinder. Dyreforsøg med mus og rotter har påvist reproduktions- og udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På baggrund af resultater fra dyreforsøg og azacitidins virkningsmekanisme, frarådes Onureg under graviditet (specielt i første trimester, medmindre det er klart nødvendigt) og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention. Fordelene ved behandling bør opvejes i forhold til den mulige risiko for fostret i hvert enkelt tilfælde. Hvis en patient eller partner bliver gravid under behandling med Onureg, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om azacitidin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. På grund af de potentielt alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, er amning kontraindiceret under behandling med Onureg (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ingen data fra mennesker om azacitidins indvirkning på fertiliteten. Hos dyr er uønskede virkninger på fertiliteten hos hanner ved anvendelse af azacitidin blevet dokumenteret (se pkt. 5.3). Patienter, der ønsker at undfange et barn, skal rådgives om at søge reproduktionsvejledning og kryo-konservering af enten æg eller sæd, før behandling med Onureg startes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Onureg påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed er rapporteret ved brug af Onureg. Det anbefales derfor at være forsigtig, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

The mest almindelige bivirkninger er kvalme (64,8 %), opkastning (59,7 %), diarré (50,4 %), neutropeni (44,5 %), træthed/asteni (44,1 %)⁵, forstoppelse (38,6 %), trombocytopeni (33,5 %), abdominalsmerter (21,6 %)⁴, luftvejsinfektion (17 %)², artralgi (13,6 %), nedsat appetit (12,7 %), febril neutropeni (11,9 %), rygsmerter (11,9 %), leukopeni (10,6 %), smerte i ekstremiteter (10,6 %) og pneumoni (10,2 %)¹.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 16,1 % af patienterne der fik Onureg. De mest almindelige alvorlige bivirkninger er febril neutropeni (6,8 %) og pneumoni (5,1 %)¹.

Permanent seponering af Onureg på grund af bivirkninger, forekom hos 6,8 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der kræver permanent seponering er kvalme (2,1 %), diarré (1,7 %) og opkastning (1,3 %).

Dosisafbrydelse på grund af en bivirkning forekom hos 36,4 % af patienterne der fik Onureg. Bivirkninger, der kræver dosisafbrydelser inkluderer neutropeni (19,9 %), trombocytopeni (8,5 %), kvalme (5,5 %), diarré (4,2 %), opkastning (3,8 %), pneumoni (3,4 %)¹, leukopeni (2,5 %), febril neutropeni (2,1 %) og abdominalsmerter (2,1 %)⁴.

Reduktioner i dosering på grund af en periode med bivirkninger forekom hos 14 % af patienterne der fik Onureg. Bivirkninger der kræver reduktion i dosering inkluderer neutropeni (5,5 %), diarré (3,4 %), trombocytopeni (1,7 %) og kvalme (1,7 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 viser hyppighedskategorien af bivirkninger rapporteret i det pivotale Fase 3-studie med Onureg. I alt fik 236 patienter Onureg. Medianbehandlingsvarighed var 11,6 måneder (område fra 0,5 til 74,3 måneder) i Onureg-armen.

Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Bivirkningerne er opstillet i tabellen nedenunder i henhold til den højeste observerede hyppighed.

Tabel 2: Bivirkninger hos AML-patienter i behandling med Onureg-vedligeholdelsesbehandling

Systemorganklasse	Hyppighed i alle grader ^a
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Pneumoni ^{1, 6} , luftvejsinfektion ² <u>Almindelig</u> Influenza, urinvejsinfektion ³ , bronkitis, rhinitis
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Neutropeni, trombocytopeni ⁶ , febril neutropeni ⁶ , leukopeni
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	<u>Almindelig</u> Angst
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, abdominalsmerter ⁴
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Artralgi, rygsmerter, smerter i ekstremiteter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed/asteni ⁵
Undersøgelser	<u>Almindelig</u> Vægttab

^a Alle bivirkninger med mindst 5,0 % af patienterne i Onureg-armen og med mindst 2,0 % højere hyppighed end placebo-armen.

¹ Grupperede termer inklusiv pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, lungeinfektion, pneumocystis jiroveci pneumoni, atypisk pneumoni, bakteriel pneumoni og fungal pneumoni.

² Grupperede termer inklusiv infektion i de øvre luftveje, luftvejsinfektion og viral luftvejsinfektion.

³ Grupperede termer inklusiv urinvejsinfektion, bakteriel urinvejsinfektion, Escherichia urinvejsinfektion og cystitis.

⁴ Grupperede termer inklusiv abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, ubehag i abdomen og gastrointestinal smerte.

⁵ Grupperede termer inklusiv træthed og asteni.

⁶ Bivirkninger, hvor mindst en blev betragtet som livstruende (hvis udfaldet af bivirkningen var død, er det inkluderet som et dødstilfælde).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Ny eller forværret Grad 3 eller højere neutropeni (41,1 %), trombocytopeni (22,5 %) eller febril neutropeni (11,4 %) var rapporterede bivirkninger med almindelig forekomst hos patienter behandlet med Onureg. Det første tilfælde af Grad 3 eller 4 neutropeni, trombocytopeni eller febril neutropeni forekom inden for de første 2 cyklusser hos hhv. 19,9 %, 10,6 % og 1,7 % af patienterne behandlet med Onureg. Se pkt. 4.2 for monitorering- og behandlingsvejledning.

Gastrointestinal toksicitet

Gastrointestinale toksiciteter var de mest hyppige bivirkninger hos patienter behandlet med Onureg. Kvalme (64,8 %), opkastning (59,7 %) og diarré (50,4 %) blev rapporteret hos patienter behandlet med Onureg. Grad 3 eller højere diarré forekom hos 5,1 % af patienterne og Grad 3 eller højere opkastning og kvalme forekom hos hhv. 3,0 % og 2,5 % af patienterne behandlet med Onureg. Det første tilfælde af Grad 3 eller 4 kvalme, opkastning eller diarré forekom inden for de første 2 cyklusser hos hhv. 1,7 %, 3,0 % og 1,3 % af patienterne behandlet med Onureg. Se pkt. 4.2 for monitorering- og behandlingsvejledning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres med passende blodtællinger og der skal gives understøttende behandling, såfremt det er nødvendigt, og i henhold til lokale anbefalinger. Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering af Onureg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Antimetabolitter, Pyrimidin-analoger, ATC-kode: L01BC07

Virkningsmekanisme

Azacitidin er en DNA-methyltransferasehæmmer og epigenetisk modifikator. Azacitidin inkorporeres i DNA og RNA efter cellulært optag og enzymatisk biotransformation til nukleotid triphosphater. Inkorporering af azacitidin i DNA af AML-celler ændrede epigenetiske *pathways* gennem hæmningen af DNA-methyltransferaser og reduktion af DNA-methylering. Dette fører til ændring af genekspression, inklusiv re-ekspression af gener, der regulerer tumorsuppression, immun-*pathways*, cellecyklus og celledifferentiering. Inkorporering af azacitidin i RNA af AML-celler hæmmede RNA-methyltransferase, reducerede RNA-methylering og nedsatte RNA-stabilitet og proteinsyntese.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Onureg blev undersøgt i et multi-center, placebokontrolleret Fase 3-studie QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) med et dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppedesign, som vurderede Onureg *versus* placebo som vedligeholdelsesbehandling hos AML-patienter. Patienter med *de novo* AML, AML sekundær til tidligere diagnose af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller kronisk myelomonocytisk leukæmi (CMML) blev inkluderet; patienterne var ≥ 55 år og havde opnået første komplette remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer (CRi) inden for 4 måneder (± 7 dage) efter intensiv induktionskemoterapi med eller uden konsolideringsbehandling. Patienter var ikke egnede til HSCT ved tidspunktet for randomisering, hvilket inkluderede patienter, der ikke havde en transplantationsdonor eller dem, der ikke valgte at gå videre til HSCT.

Patienter i begge behandlingsarme modtog den bedste understøttende behandling, som det blev skønnet nødvendigt af investigatoren. Bedste understøttende behandling inkluderede, men var ikke begrænset til, behandling med transfusioner af røde blodlegemer (RBC), transfusioner af trombocytter, anvendelse af erythropoiesisstimulerende lægemiddel, antibiotika, antiviral og/eller antimykotisk behandling, G-CSF, antiemetisk behandling og ernæringsstøtte.

Patienter som modtog CR/CRi efter færdiggørelse af intensiv induktionsbehandling med eller uden konsolidering, fik administreret Onureg 300 mg (N=236) eller placebo (N=233) en gang dagligt på dag 1 til 14 af hver 28-dages cyklus. I tilfælde af et sygdomstilbagefald (5 % til 15 % blaster i perifært blod eller knoglemarv) blev doseringsskemaet udvidet til 21 dage af gentagne 28-dages cyklusser ifølge medicinsk skøn. Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression (mere end 15 % blaster blev observeret i perifært blod eller knoglemarv) eller indtil uacceptabel toksicitet.

I alt blev 472 patienter randomiseret 1:1 mellem Onureg- og placebobehandlingsarme. Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline* for AML-patientpopulationen var balanceret mellem behandlingsarmene som vist i Tabel 3. Medianbehandlingsvarighed var 11,6 måneder (område fra 0,5 til 74,3 måneder) for Onureg-armen *versus* 5,7 måneder (område fra 0,7 til 68,5 måneder) for

placeboarmen. I alt 51 patienter (21 %) der fik Onureg og 40 patienter (17 %) der fik placebo forlængede deres doseringsskema til 300 mg dagligt i 21 dage på grund af AML-sygdomstilbagefald.

Af de 469 patienter i Fase 3-studiet, der fik behandling, var 61 % (285/469) 65 år eller ældre og 11 % (51/469) var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen samlet forskel i sikkerhed eller virkning af Onureg mellem disse patienter og yngre patienter.

Tabel 3: Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline* i studie CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Alder (år)		
Median (min; maks)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Alderskategori, n (%)		
<65 år	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 år til <75 år	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 år	28 (11,8)	24 (10,3)
Køn, n (%)		
Mand	118 (49,6)	127 (54,3)
Kvinde	120 (50,4)	107 (45,7)
Race, n (%)		
Hvid	216 (90,8)	197 (84,2)
Sort eller afroamerikansk	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiatisk	6 (2,5)	20 (8,5)
Andet	12 (5,0)	11 (4,7)
Ikke indsamlet eller rapporteret	2 (0,8)	0 (0)
ECOG performance-status, 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)
Cytogenetisk risikostatus ved diagnose, n (%)		
Intermediær risiko ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Ringe risiko ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Initial AML-klassifikation, n (%)		
AML med tilbagevendende genetiske anormaliteter	39 (16,4)	46 (19,7)
AML med myelodysplasirelaterede forandringer	49 (20,6)	42 (17,9)
Behandlingsrelaterede myeloide neoplasmer	2 (0,8)	0 (0)
AML ikke ellers specificeret	148 (62,2)	145 (62,0)
Manglende	0 (0)	1 (0,4)

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
AML-type, n (%)		
Primær (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundær	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD randomisationsstatus³, n (%)		
Negativ	133 (55,9)	111 (47,4)
Positiv	103 (43,3)	116 (49,6)
Manglende	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akut myeloid leukæmi, MDS = myelodysplastisk syndrom, CMML = kronisk myelomonocytisk leukæmi, ECOG = *Eastern cooperative oncology group*, CR = morfologisk komplet remission, CRi = morfologisk komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer.

¹ Intermediær risiko blev defineret som normal cytogenetik +8, t(9;11) eller andet udefineret.

² Ringe risiko blev defineret som kompleks (≥ 3 anormaliteter): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) eller t(9;22). Kilde til intermediær og ringe risiko: *National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML*.

³ MRD-status i knoglemarv blev målt under screeningsperioden ved flowcytometrisk analyse med et sensitivitetsniveau på 0,1 %.

De fleste patienter modtog konsolideringsbehandling efter induktionsbehandling i både Onureg- (78 %) og placeboarmen (82 %); flere end 90 % af disse patienter i hver behandlingsarm modtog 1 eller 2 cyklusser af konsolideringsbehandling efter induktionsbehandling (Tabel 4).

Tabel 4: Konsolideringsbehandling i studie CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (N=238)	Placebo (N=234)
Modtog konsolideringsbehandling efter induktion		
Ja, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cyklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cyklusser, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cyklusser, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nej, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi-status ved randomisering		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ikke i CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Manglende, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = komplet remission, CRi = morfologisk komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer.

^a Disse patienter havde en *baseline* knoglemarv på mindre end 5 % blaster og både ANC $<1 \times 10^9$ og trombocytter $<100 \times 10^9$.

Effekten af Onureg hos voksne patienter med AML blev fastslået baseret på samlet overlevelse (OS) og tilbagefaldsfri overlevelse (RFS).

Effektresultaterne er opsummeret i Tabel 5.

Tabel 5: CC-486-AML-001 effektresultater (ITT Population)

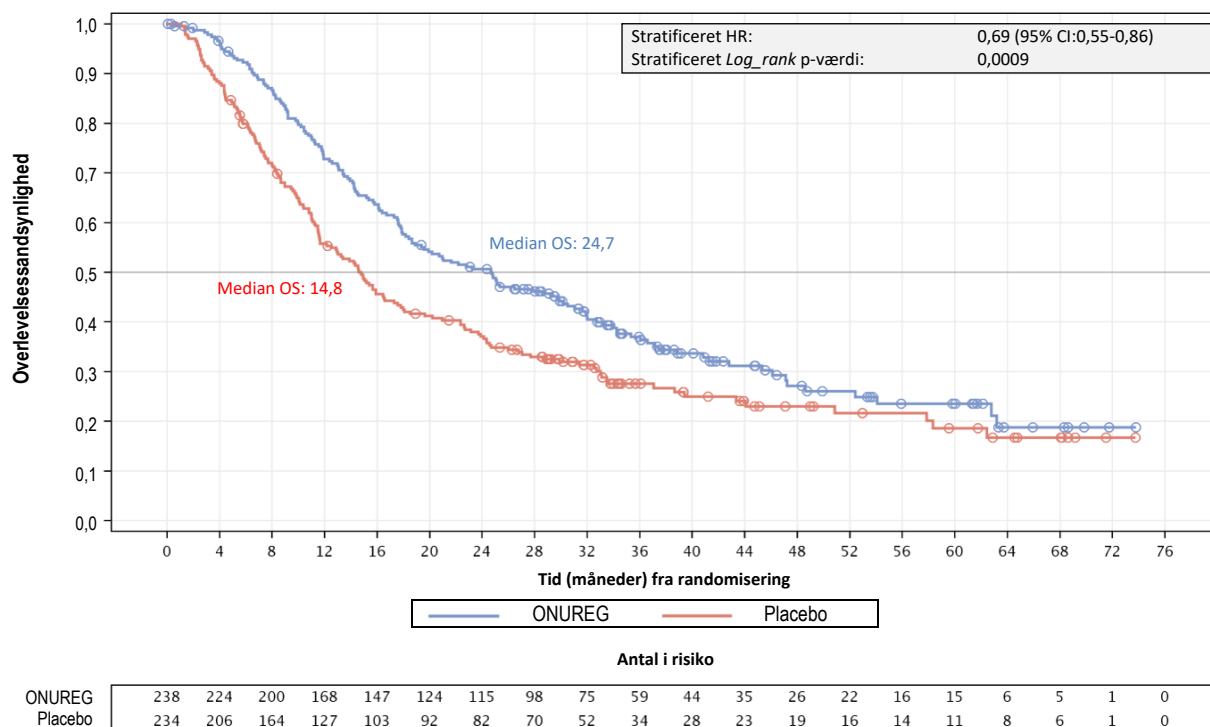
Endepunkter	Onureg (N=238)	Placebo (N=234)
Samlet overlevelse		
OS-hændelser, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Median OS, måneder (95 % CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) p-værdi	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Tilbagefaldsfri overlevelse		
Hændelser, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Median RFS, måneder (95 % CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) p-værdi	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tid til tilbagefald		
Recidiveret, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediantid til tilbagefald, måneder, (95 % CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tid til seponering af behandling		
Behandling seponeret, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediantid til seponering af behandling, måneder, (95 % CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Behandling seponeret – sygdomstilbagefald, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = konfidensinterval.

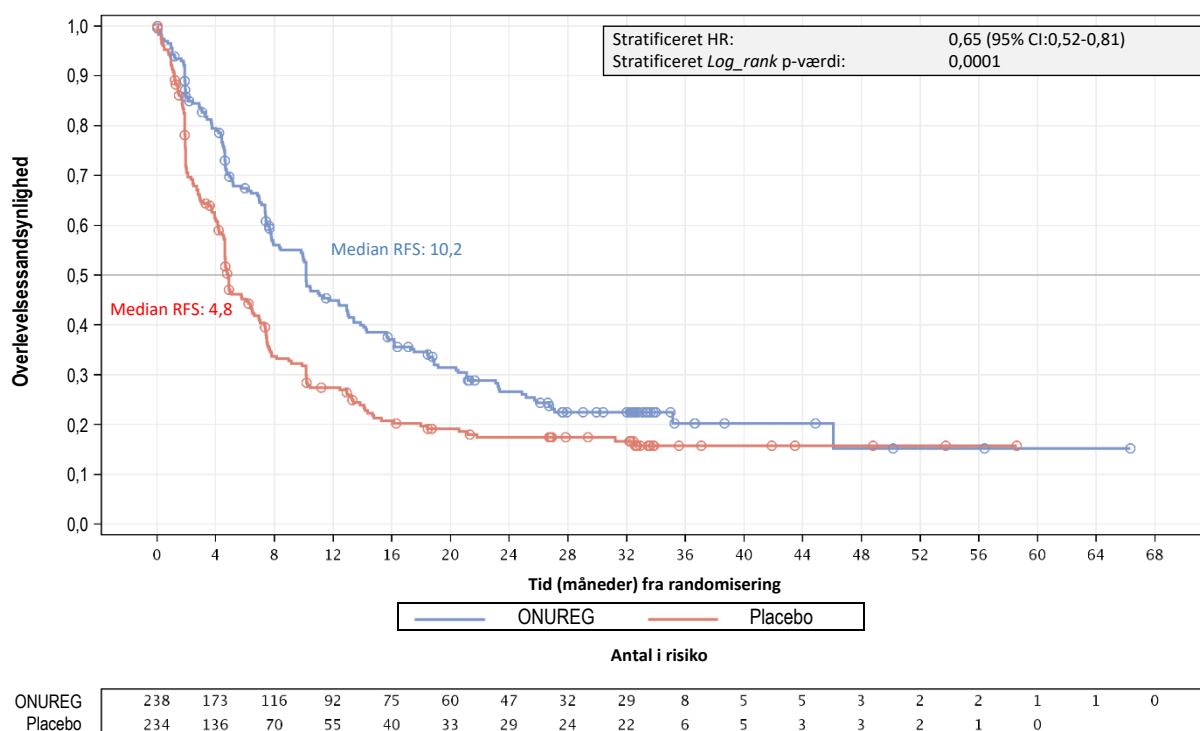
Præspecificerede subgruppeanalyser af OS og RFS viste en konsistent behandlingseffekt af Onureg på tværs af demografi- og sygdomsrelaterede subgrupper inklusiv cytogenetisk risiko ved *baseline*, antallet af tidligere modtaget konsolideringscyklusser og CR/CRi-status.

Kaplan-Meier-kurver viser OS- (se Figur 1) og RFS-resultater (se Figur 2)

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse: Onureg versus placebo (ITT Population)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over tilbagefaldsfri overlevelse: Onureg versus placebo (ITT Population)



Hos patienter, der fik deres doseringsskema udvidet til 300 mg i 21 dage på grund af sygdomstilbagefald, var median OS (22,8 måneder for Onureg og 14,6 måneder for placebo) og median RFS (7,4 måneder for Onureg og 4,6 måneder for placebo) sammelignelig med de samlede studieresultater.

Onureg udviste en favorabel behandlingseffekt for OS sammenlignet med placebo hos både minimal restsygdom (MRD)-positive og MRD-negative patienter. Behandlingseffekten for OS var mere udtalt i MRD-positive patienter ($HR = 0,69$; 95 % CI: 0,51; 0,93) end hos MRD-negative patienter ($HR = 0,81$; 95 % CI: 0,59; 1,12).

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

HRQoL blev vurderet ved hjælp af Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT – fatigue scale), Five dimensions three levels (EQ-5D-3L) health utility index og visual analogue scale (VAS). Ved *baseline* havde patienterne et lavt niveau af træthed og en god HRQoL-score, der generelt var sammenlignelige med dem fra den generelle befolkning i samme alder. Dette niveau af HRQoL blev fastholdt over tid med Onureg, sammenlignet med *baseline* og placebo. Både tid til definitiv forværring og andelen af patienter der oplevede forværring af klinisk relevans, blev fundet at være identiske mellem dem der fik Onureg og dem der fik placebo. Fundene viste samlet set, at HRQoL var ens mellem Onureg-behandlingsarmen og placebo-armen, uden forværring af klinisk relevans over tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eksposering var generelt lineær med dosis-proportionale stigninger ved systemisk eksposering; høj interindividuel variation blev observeret. Den geometriske middelværdi (variationskoefficient [% CV]) C_{max} og AUC-værdier efter oral administration af 300 mg enkeltdosis var hhv. 145,1 ng/ml (63,7) og 241,6 ng t/ml (64,5). Multiple dosering ved anbefalet dosisregimen resulterede ikke i akkumulering af lægemiddel. Absorption af azacitidin var hurtig, men en median T_{max} på 1 time efter dosis. Den gennemsnitlige orale biotilgængelighed relativ til subkutan (SC) administration var ca. 11 %.

Effekt af fødevarer

Fødevarers indvirkning på eksposering af Onureg var minimal. Onureg kan derfor administreres med eller uden mad.

Fordeling

Efter oral administration var den gennemsnitlige geometriske tilsyneladende fordelingsvolumen 12,6 l/kg for en person på 70 kg. Plasmaproteinbindingen af azacitidin var 6 til 12 %.

Biotransformation

Baseret på *in vitro*-data, ser azacitidinmetabolismen ikke ud til at være medieret af cytokrom P450-isoenzymer (CYP'er). Azacitidin undergår spontan hydrolyse og deaminering medieret af cytidindeaminase.

Elimination

Den gennemsnitlige geometriske tilsyneladende clearance var 1242 l/t og den gennemsnitlige geometriske halveringstid var ca. 0,5 time. Efter intravenøs administration af ^{14}C -azacitidin til 5 cancerpatienter var den kumulative udskillelse i urinen 85 % af den radioaktive dosis. Fækal udskillelse udgjorde < 1 % af den administrerede radioaktivitet over 3 dage. Den gennemsnitlige radioaktive udskillelse i urin efter subkutan administration af ^{14}C -azacitidin var 50 %. Mængden af uomdannet azacitidin genfundet i urin relative til dosis var < 2 % efter enten subkutan (SC) eller oral administration. Fækal udskillelse er ikke blevet målt efter oral administration.

Farmakodynamisk virkning

Den epigenetiske regulatoriske virkning af azacitidin på DNA-globalmethyleringsreduktion i blodet var vedligeholdt med forlænget eksposering på 300 mg administreret dagligt i 14 eller 21 dage af 28-dages cyklus hos patienter med myeloid cancer inklusiv AML fra et fase 1/2-studie. En positiv korrelation blev observeret mellem plasmaeksposering af azacitidin og den farmakodynamiske virkning på reduktion af DNA-globalmethylering i blod.

Særlige populationer

Ældre

I en populationsfarmakokinetisk analyse af 286 AML-patienter (i alderen 46 til 93 år) havde alder ikke en klinisk meningsfyldt virkning på farmakokinetikken (PK) af Onureg. Derfor er dosisjustering af Onureg ikke nødvendig, uafhængigt af patientens alder.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er usandsynligt, at nedsat leverfunktion har en indvirkning på PK i et klinisk relevant omfang, da azacitidin undergår spontan hydrolyse og deaminering medieret af cytidindeaminase. En populationsfarmakokinetisk analyse fastslog at ASAT (8 til 155 U/l), ALAT (5 til 185 U/l) og let nedsat leverfunktion ($BIL \leq ULN$ og ASAT $> ULN$ eller BIL 1 til $1,5 \times ULN$ og enhver ASAT) ikke havde en klinisk meningsfuld virkning på PK af azacitidin. Virkningerne af moderat til svært nedsat leverfunktion ($BIL > 1,5 \times ULN$ og enhver ASAT) på PK af azacitidin er ukendt.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med cancer blev PK af azacitidin sammenlignet blandt 6 patienter med normal nyrefunktion ($CrCl > 80$ ml/min) og 6 patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CrCl < 30$ ml/min) efter daglig subkutan dosering (Dag 1 til 5) på $75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Svært nedsat nyrefunktion øgede eksponering af azacitidin med ca. 70 % efter en enkelt dosis og 41 % efter multiple subkutane administrationer. Stigningen i eksponering var ikke korreleret med en stigning i bivirkninger.

En populationsfarmakokinetisk analyse efter en dosis på 300 mg af Onureg fastslog, at patienter med mild ($CrCl: \geq 60$ til < 90 ml/min), moderat ($CrCl: \geq 30$ til < 60 ml/min) og svært ($CrCl: < 30$ ml/min) nedsat nyrefunktion havde hhv. 19 %, 25 % og 38 % stigninger i plasma-AUC af azacitidin.

Virksomheden af svært nedsat nyrefunktion på Onureg var tilsvarende til det ovenfor refererede kliniske studie af nyrepåvirkning med injicerbar azacitidin (~40 % stigning i AUC). Eksponeringen af azacitidin (AUC) er ca. 75 % lavere efter oral administration relativ til eksponeringen opnået efter SC administration; en stigning i eksponering på ca. 40 % efter oral administration betragtes derfor stadig som sikkert og tolerabelt. Dermed er dosisjustering af Onureg ikke anbefalet hos patienter med mild, moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Race/etnicitet

Virksomheden af race/etnicitet på PK af Onureg er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I et 14-dages oralt toksicitetsstudie i hunde forekom mortalitet ved doser på 8 og $16 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Den maksimalt tolererede dosis (MTD) var $4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Ved 1 eller alle doser blev pancytopenia korreleret med knoglemarvshypoplasi, lymfoid depletering, dilation af kirtel/lumen og enkeltcellenekrose i slimhindekrypter i tynd- og tyktarmen og/eller centrilobulær hepatocellulær vakuolisering observeret. Ved MTD var disse fund delvist eller fuldstændigt forsvundet efter 3 uger. Efter paraenteral administration af azacitidin ved sammenlignelige doseringsområder, blev mortalitet og tilsvarende *target organ*-toksiciteter observeret hos gnavere, hunde og aber. Non-kliniske data fra studier af toksicitet efter gentagne doser med azacitidin viser ingen særlig risiko for mennesker.

Azacitidin inducerer både genmutationer og kromosomale forandringer i celledsystemer hos bakterier og pattedyr *in vitro*. Azacitidins potentielle carcinogenicitet blev evalueret hos mus og rotter. Azacitidin inducerede tumorer i det hæmatopoietiske system hos hunmus, når det blev administreret intraperitonealt 3 gange om ugen i 52 uger. Der sås en øget incidens af tumorer i det lymferetikulære system, lunge, brystvorte og hud hos mus, der blev behandlet med azacitidin, administreret intraperitonealt i 50 uger. En tumorgenicitets-undersøgelse hos rotter afslørede en øget incidens af testikeltumorer.

Tidlige embryotoksicitetsundersøgelser hos mus afslørede en frekvens på 44 % af intrauterin embryo-død (øget resorption) efter en intraperitoneal enkeltinjektion af azacitidin under organogenesen. Der

blev påvist udviklingsanomalier i hjernen hos mus, der fik azacitidin ved eller før lukningen af den hårde gane. Azacitidin forårsagede ingen uønskede virkninger hos rotter, når det blev givet før implantation, men det var klart embryotoksisk, når det blev givet under organogenesen. Fosteranomalier under organogenesen hos rotter omfattede: Anomalier i centralnervesystemet (CNS) (exencefali, encefalocele), ekstremitetsanomalier (mikromeli, klumpfod, syndaktyli, oligodaktyli) og andre (mikroftalmi, mikrognati, gastroskise, ødem og ribbensanomalier).

Administration af azacitidin til hanmus inden parring med ubehandlede hunmus resulterede i nedsat fertilitet og tab af afkom i løbet af den efterfølgende embryonale og postnatale udvikling. Behandling af hanrotter resulterede i reduceret vægt af testes og epididymides, reduceret sædcelletal, reducerede graviditetsrater, en stigning i anormale embryoer og øget tab af embryoer hos parrede hunrotter (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletindhold

Croscarmellosematrik (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Silicificeret mikrokrySTALLINSK cellulose (E460, E551)

Onureg 200 mg tabletovertræk

Opadry II lyserød indeholder:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Polyethylenglycol/macrogoler (E1521)

Triacetin (E1518)

Jernoxid, rød (E172)

Onureg 300 mg tabletovertræk

Opadry II brun indeholder:

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Polyethylenglycol/macrogoler (E1521)

Triacetin (E1518)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er pakket i nylon (OPA)/polyvinylchlorid (PVC) aluminium blisterpakninger med aluminiumfolie, der kan trykkes igennem.

Pakningsstørrelse på 7 eller 14 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Onureg er et cytotoxisk lægemiddel. Hvis pulver fra de filmovertrukne tabletter kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis pulveret kommer i kontakt med slimhinder, skal området skylles grundigt med vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter
azacitidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg azacitidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
7 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

Tabletterne må ikke deles, knuses, opløses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1556/001 (Pakningsstørrelse på 7 filmovertrukne tabletter)
EU/1/21/1556/002 (Pakningsstørrelse på 14 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onureg 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter
azacitidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg azacitidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
7 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

Tabletterne må ikke deles, knuses, opløses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1556/003 (Pakningsstørrelse på 7 filmovertrukne tabletter)
EU/1/21/1556/004 (Pakningsstørrelse på 14 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onureg 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter
azacitidin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter
azacitidin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter

azacitidin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4. Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onureg
3. Sådan skal du tage Onureg
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Onureg er et lægemiddel mod kræft, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes 'antimetabolitter'. Onureg indeholder det aktive stof 'azacitidin'.

Anvendelse

Onureg anvendes til voksne med akut myeloid leukæmi (AML). Det er en form for kræft, der påvirker knoglemarven - og som kan forårsage problemer med den normale produktion af blodlegemer.

Onureg anvendes til at holde sygdommen i kontrol (remission, hvor sygdommen er mindre alvorlig eller ikke aktiv).

Sådan virker Onureg

Onureg virker ved at forhindre kræftcellernes vækst. Azacitidin, den aktive ingrediens i Onureg, virker ved at ændre den måde, cellerne tænder og slukker for generne på, samt ved at påvirke produktionen af nyt genetisk materiale (RNA og DNA). Disse virkninger menes at blokere kræftcellernes vækst ved leukæmi.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål om Onuregs virkning eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onureg

Tag ikke Onureg

- hvis du er allergisk over for azacitidin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel angivet i afsnit 6.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Blodprøver

Du vil få taget blodprøver, inden du påbegynder behandlingen med Onureg - og under behandlingen med Onureg for at kontrollere, at du har nok blodlegemer, og at din lever og dine nyrer fungerer korrekt. Din læge vil vurdere hvor ofte du skal have taget blodprøver.

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogle af disse symptomer under behandlingen med Onureg:

- blå mærker eller blødning – dette kan skyldes et lavt antal blodlegemer kaldet ”blodplader”.
- feber – dette kan skyldes en infektion, som følge af at have et lavt niveau af hvide blodlegemer, hvilket kan være livstruende.
- diarré, opkastning eller kvalme (føler dig syg).

Det kan være nødvendigt for din læge at ændre i doseringen, afbryde behandlingen eller stoppe behandlingen med Onureg fuldstændigt. Din læge kan udskrive andre lægemidler, som hjælper på disse symptomer.

Børn og unge

Onureg bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Onureg

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette er fordi, at Onureg kan påvirke måde som anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke måden som Onureg virker på.

Graviditet, prævention og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Mænd bør ikke blive far under behandling med Onureg.

Graviditet

Du må ikke tage Onureg under graviditet, da det kan være skadeligt for fosteret. Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid under behandlingen.

Prævention

Hvis du er kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsmetode under behandling med Onureg og i op til 6 måneder efter behandlingen med Onureg er stoppet. Mænd skal bruge en sikker præventionsmetode under behandling med Onureg og i op til 3 måneder efter behandlingen med Onureg er stoppet.

Din læge vil snakke med dig om den bedst egnede præventionsmetode for dig at bruge.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Onureg, da det kan skade dit barn.

Frugtbarhed

Onureg kan påvirke din evne til at få børn. Tal med din læge om det, før du tager det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt, svag eller have problemer med at koncentrere dig. Hvis du oplever dette eller du har andre bivirkninger, skal du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Onureg indeholder lactose

Onureg indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Onureg indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Onureg

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis er 300 mg taget gennem munden én gang dagligt.
- Din læge kan nedsætte din dosis til 200 mg én gang dagligt.

Onureg gives i behandlingscykluser af 28 dage.

- Du skal tage Onureg hver dag i de første 14 dage af hver cyklus af 28 dage.
- Dette er efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage i resten af cyklussen.

Din læge vil fortælle dig hvilken dosis af Onureg du skal tage. Lægen kan beslutte at:

- forlænge din behandling ud over 14 dage i hver behandlingscyklus
- nedsætte din dosis eller midlertidigt stoppe din behandling
- nedsætte din behandling til 7 dage.

Tag altid Onureg nøjagtigt efter lægens anvisning.

Din læge vil give dig et lægemiddel, der hjælper mod kvalme (føler dig syg) og opkastning. Du skal tage det 30 minutter før hver Onureg-tablet og under din første og anden behandlingscyklus. Din læge vil bede dig om at tage det i en længere periode, hvis du behøver det.

Sådan tager du medicinen

- Tag Onureg én gang dagligt – på det samme tidspunkt hver dag.
- Synk tabletterne hele med et fuldt glas vand.
- For at være sikker på, at du får den rette dosis, må du ikke dele, knuse, opløse eller tygge tabletterne.
- Du kan tage lægemidlet med mad eller mellem måltider.

Hvis du kaster op efter at have taget en tablet, skal du ikke tage en ny dosis på den samme dag. Vent i stedet til den næste dag og tag da den næste planlagte dosis. Tag ikke to doser på den samme dag.

Hvis pulver fra en ødelagt tablet kommer i kontakt med din hud, skal du straks vaske huden grundigt med sæbe og vand. Hvis pulveret kommer i kontakt med dine øjne, næse eller mund, skal du skylle området grundigt med vand.

Hvis du har taget for meget Onureg

Kontakt straks lægen eller tag på hospitalet, hvis du har taget for mange tabletter end du skulle. Hvis det er muligt, tag lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel med dig.

Hvis du har glemt at tage Onureg

Hvis du har glemt at tage Onureg til det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din sædvanlige dosis så snart du kommer i tanke om det på samme dag og tag din næste dosis til sædvanlig tid den efterfølgende dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte eller opkastede tablet.

Hvis du holder op med at tage Onureg

Du må ikke holde op med at tage Onureg, medmindre din læge fortæller dig, at du skal holde op.

Spørg lægen, hvis der er andet som du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger under behandling med Onureg:

- blå mærker eller blødning - dette kan skyldes et lavt antal blodlegemer kaldet ”blodplader”.
- feber – dette kan skyldes en infektion, som følge af at have et lavt niveau af hvide blodlegemer – hvilket kan være livstruende.
- diarré, opkastning eller kvalme (føler dig syg).

Andre bivirkninger inkluderer:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- forstoppelse
- smerte i maven
- betændelse (infektioner) i næsen, bihulerne og halsen
- lungebetændelse
- træthed eller svaghed
- appetitløshed
- smerte forskellige steder i kroppen – dette kan variere fra en skarp smerte til en svag smerte
- stive led
- rygsmerter.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- influenza
- urinvejsinfektion (betændelse i urinvejene)
- høfeber
- angst
- vægttab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onureg indeholder

- Aktivt stof: azacitidin. Hver tablet indeholder enten 200 mg eller 300 mg azacitidin
- Øvrige indholdsstoffer: croscarmellosematrium (E468), magnesiumstearat (E572), mannitol (E421) og silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (E460, E551)
- 200 mg tabletovertræk – Opadry II lyserød indeholder: hypromellose (E464), titandioxid (E171), lactosemonohydrat, polyethylenglycol/macrogoler (E1521), triacetin (E1518) og jernoxid, rød (E172). Se pkt. 2 “Onureg indeholder sodium”.
- 300 mg tabletovertræk – Opadry II brun indeholder: hypromellose (E464), titandioxid (E171), lactosemonohydrat, polyethylenglycol/macrogoler (E1521), triacetin (E1518), jernoxid, rød (E172), jernoxid, gul (E172) og jernoxid, sort (E172). Se pkt. 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Onureg 200 mg filmovertrukne tabletter er lyserød, ovalformede, præget med ”200” på den ene side og ”ONU” på den anden side.

Onureg 300 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovalformede, præget med ”300” på den ene side og ”ONU” på den anden side.

De filmovertrukne tabletter er pakket i aluminiumsfolieblister.

Hver pakning indeholder enten 7 eller 14 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

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

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.