

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onureg 200 mg Filmtabletten  
Onureg 300 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Onureg 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Azacitidin.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 3,61 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

### Onureg 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Azacitidin.

#### *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Filmtablette enthält 5,42 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

### Onureg 200 mg Filmtabletten

Rosafarbene ovale Filmtablette, 17,0 × 7,6 mm, mit der Prägung „200“ auf der einen Seite und „ONU“ auf der anderen Seite.

### Onureg 300 mg Filmtabletten

Braune ovale Filmtablette, 19,0 × 9,0 mm, mit der Prägung „300“ auf der einen Seite und „ONU“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Onureg ist indiziert für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Onureg sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Anwendung chemotherapeutischer Arzneimittel verfügt.

Die Patienten sollten ein Antiemetikum während der ersten 2 Behandlungszyklen 30 Minuten vor jeder Dosis Onureg erhalten. Die Prophylaxe mit Antiemetika kann nach 2 Zyklen eingestellt werden, wenn während der beiden Zyklen Übelkeit und Erbrechen nicht aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Azacitidin einmal täglich oral. Jeder Wiederholungszyklus besteht aus einem Behandlungszeitraum von 14 Tagen, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus).

Die Behandlung mit Onureg sollte fortgesetzt werden, solange nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Hinweise zur Modifizierung des Einnahmeplans bei einem Rezidiv).

Onureg darf aufgrund der Unterschiede bezüglich Exposition, Dosis und Einnahmeplan nicht mit injizierbarem Azacitidin ausgetauscht werden. Medizinischem Fachpersonal wird empfohlen, die Bezeichnung, Dosis und Art der Anwendung des vorliegenden Arzneimittels zu überprüfen.

### Labortests

Vor Einleitung der Therapie sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Eine Kontrolle des großen Blutbildes empfiehlt sich ebenfalls alle zwei Wochen in den ersten 2 Zyklen (56 Tagen), alle zwei Wochen in den nächsten 2 Zyklen nach einer Dosisanpassung und anschließend monatlich, jeweils vor Beginn der nachfolgenden Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.4).

### Modifizierung des Einnahmeplans bei AML-Rezidiv

Bei einem Rezidiv mit 5 % bis 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark sollte in Verbindung mit einer klinischen Beurteilung eine Verlängerung der Einnahmedauer von 14 auf 21 Tage in 28-tägigen Wiederholungszyklen erwogen werden. Die Einnahme sollte in keinem 28-tägigen Zeitraum 21 Tage überschreiten. Onureg sollte bei Feststellung von mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark oder nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

### Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Die empfohlenen Richtlinien zur Dosismodifizierung aufgrund von hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen beruhen auf klinischen Befunden und Laborergebnissen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Dosisanpassungen aufgrund von hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen**

| Kriterien*   | Empfohlene Maßnahme  |
|--|--|
| <b>Neutropenie Grad 4 oder Neutropenie Grad 3 mit Fieber</b> | <p><u>Erstmaliges Auftreten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen. Behandlungszyklus mit der gleichen Dosis fortsetzen, sobald die Neutropenie Grad 2 oder niedriger erreicht.</li> <li>Eine unterstützende Therapie wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>granulocyte colony stimulating factor</i>, G-CSF) je nach klinischer Indikation anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul> <p><u>Auftreten in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen. Behandlungszyklus mit einer reduzierten Dosis von 200 mg fortsetzen, nachdem die Neutropenie Grad 2 oder niedriger erreicht hat.</li> <li>Wenn die Toxizität bei einem Patienten nach Dosisreduktion weiterhin besteht, die Behandlungsdauer um 7 Tage verkürzen.</li> <li>Wenn die Toxizität nach Verringerung der Dosis und Verkürzung der Einnahmedauer weiterhin besteht oder erneut auftritt, Onureg absetzen.</li> <li>Eine unterstützende Therapie z.B. mit G-CSF je nach klinischer Indikation anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul> |

| Kriterien*  | Empfohlene Maßnahme  |
|---|--|
| <b>Thrombozytopenie Grad 4 oder Thrombozytopenie Grad 3 mit Blutungen</b> | <p><u>Erstmaliges Auftreten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen. Behandlungszyklus mit der gleichen Dosis fortsetzen, sobald die Thrombozytopenie Grad 2 oder niedriger erreicht.</li> </ul> <p><u>Auftreten in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen. Behandlungszyklus mit einer reduzierten Dosis von 200 mg fortsetzen, nachdem die Thrombozytopenie Grad 2 oder niedriger erreicht hat.</li> <li>Wenn die Toxizität bei einem Patienten nach Dosisreduktion weiterhin besteht, die Behandlungsdauer um 7 Tage verkürzen.</li> <li>Wenn die Toxizität nach Verringerung der Dosis und Verkürzung der Einnahmedauer weiterhin besteht oder erneut auftritt, Onureg absetzen.</li> </ul> |
| <b>Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe Grad 3 oder höher</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen. Behandlungszyklus mit der gleichen Dosis fortsetzen, sobald die Toxizität Grad 1 oder niedriger erreicht.</li> <li>Eine unterstützende Therapie z.B. mit Antiemetika und Behandlung von Diarrhoe beim Einsetzen von Symptomen anwenden (siehe Abschnitt 4.4).</li> <li>Bei Wiederauftreten Einnahme bis Abklingen auf Grad 1 oder niedriger unterbrechen und Dosis auf 200 mg reduzieren.</li> <li>Wenn die Toxizität bei einem Patienten nach Dosisreduktion weiterhin besteht, die Behandlungsdauer um 7 Tage verkürzen.</li> <li>Wenn die Toxizität nach Verringerung der Dosis und Verkürzung der Einnahmedauer weiterhin besteht oder erneut auftritt, Onureg absetzen.</li> </ul>   |
| <b>Andere nicht-hämatologische Ereignisse Grad 3 oder höher</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von Onureg unterbrechen und medizinische Unterstützung gemäß lokalen Empfehlungen leisten. Behandlungszyklus mit der gleichen Dosis fortsetzen, sobald die Toxizität Grad 1 oder niedriger erreicht.</li> <li>Bei Wiederauftreten der Toxizität Einnahme von Onureg bis Abklingen auf Grad 1 oder niedriger unterbrechen und Dosis auf 200 mg reduzieren.</li> <li>Wenn die Toxizität bei einem Patienten nach Dosisreduktion weiterhin besteht, die Behandlungsdauer um 7 Tage verkürzen.</li> <li>Wenn die Toxizität nach Verringerung der Dosis und Verkürzung der Einnahmedauer weiterhin besteht oder erneut auftritt, Onureg absetzen.</li> </ul>  |

\* Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist mittelschwer, Grad 3 ist schwer, Grad 4 ist lebensbedrohlich. Die Toxizitätsgrade entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

#### *Ausgelassene oder verspätet eingenommene Dosen*

Wenn eine Dosis Onureg ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wird, sollte die Dosis so bald wie möglich am selben Tag eingenommen werden. Danach sollte die nächste planmäßige Dosis am folgenden Tag zur normalen Zeit eingenommen werden. An einem Tag sollten nicht zwei Dosen eingenommen werden.

Falls eine Dosis erbrochen wird, darf am selben Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Halten Sie sich stattdessen am folgenden Tag wieder an die normale Einnahmezeit.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Für Patienten über 65 Jahre werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Onureg kann bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne initiale Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin (BIL)  $\leq$  oberer Normalwert (upper limit of normal, ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST)  $>$  ULN oder BIL 1 bis  $1,5 \times$  ULN und beliebiger AST-Wert] wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit mittelschwerer (BIL > 1,5 bis  $3 \times$  ULN) und schwerer Leberfunktionsstörung (BIL >  $3 \times$  ULN) sollten häufiger auf Nebenwirkungen überwacht werden und entsprechende Dosisanpassungen sollten erfolgen (siehe Tabelle 1).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onureg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Onureg ist zum Einnehmen bestimmt.

Onureg kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen mit einem Glas Wasser jeden Tag ungefähr zur selben Tageszeit geschluckt werden. Sie sollten nicht geteilt, zerdrückt, aufgelöst oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Hämatologische Toxizität

Die Behandlung mit Onureg kann mit Neutropenie, Thrombozytopenie und febriler Neutropenie einhergehen (Häufigkeiten siehe Abschnitt 4.8). Unterbrechung, Reduktion oder Absetzen von Onureg kann zur Behandlung hämatologischer Toxizitäten erforderlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, Fieberepisoden sofort zu melden. Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen sollten angewiesen werden, erste Anzeichen oder Symptome von Blutungen zu melden. Eine unterstützende Therapie wie Antibiotika und/oder Antipyretika zur Behandlung von Infektionen/Fieber und G-CSF für Neutropenie sollte je nach individuellen Patientenmerkmalen, dem Ansprechen auf die Behandlung und gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

### Differenzierungssyndrom

Bei Patienten, die orales Azacitidin erhielten, wurden Fälle von Differenzierungssyndrom (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet. Das Differenzierungssyndrom kann tödlich verlaufen und Symptome und klinische Befunde umfassen Atemstörung, pulmonale Infiltrate, Fieber, Ausschlag, Lungenödem, peripheres Ödem, schnelle Gewichtszunahme, Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8). Bei ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf ein Differenzierungssyndrom hinweisen, sollten eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Kortikosteroiden und eine hämodynamische Überwachung in Erwägung gezogen werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit oralem Azacitidin sollte bis zum

Abklingen der Symptome in Betracht gezogen werden und bei Wiederaufnahme der Behandlung ist Vorsicht geboten.

#### Gastrointestinale Toxizitäten

Gastrointestinale Toxizitäten waren die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Onureg behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten in den ersten 2 Zyklen der Behandlung mit Onureg eine Prophylaxe mit Antiemetika erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Diarrhoe sollte unverzüglich bei Einsetzen der Symptome behandelt werden. Unterbrechung, Reduktion oder Absetzen von Onureg kann zur Behandlung gastrointestinaler Toxizitäten erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Lactose-Intoleranz

Onureg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mit Azacitidin wurden keine formellen klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln wird zur Vorsicht und Überwachung des Patienten geraten, da eine antagonistische, additive oder synergistische pharmakodynamische Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Wirkungen können von der Dosis, Reihenfolge und vom Einnahmeplan abhängig sein.

Die Onureg-Exposition war bei gleichzeitiger Gabe eines Protonenpumpenhemmers (Omeprazol) minimal beeinträchtigt. Daher ist eine Dosismodifizierung bei gleichzeitiger Gabe von Onureg mit Protonenpumpenhemmern oder anderen pH-modifizierenden Substanzen nicht notwendig.

Eine *In-vitro*-Studie mit Azacitidin in humanen Leberfraktionen deutete darauf hin, dass Azacitidin nicht durch Cytochrom-P450-Isoformen (CYPs) metabolisiert wurde. Deshalb gelten Wechselwirkungen mit CYP-Induktoren oder -Inhibitoren als unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2). Klinisch relevante inhibitorische oder induktive Wirkungen von Azacitidin auf den Metabolismus von Cytochrom-P450-Substraten sind unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet, wenn Onureg gleichzeitig mit Substraten von P-Glykoprotein (P-gp), von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), der organischen Anionen-Transporter (OAT) OAT1 und OAT3, der organischen Anionen-Transport-Polypeptide (OATP) OATP1B1 und OATP1B3 oder des organischen Kationen-Transporters (OCT) OCT2 angewendet wird.

Azacitidin ist kein Substrat von P-gp; daher wird nicht von einer Wechselwirkung mit P-gp-Induktoren oder -Inhibitoren ausgegangen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung kein

Kind zu zeugen, und müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Onureg bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien an Mäusen und Ratten haben eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien und seines Wirkmechanismus wird die Anwendung von Onureg während der Schwangerschaft (insbesondere während des ersten Trimesters, sofern nicht unbedingt notwendig) und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Die Vorteile der Behandlung sollten in jedem Einzelfall gegen die möglichen Risiken für den Fötus abgewogen werden. Wenn eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten während der Einnahme von Onureg schwanger wird, sollte die Patientin oder der Patient über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Azacitidin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen ist Stillen während der Therapie mit Onureg kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Zum Einfluss von Azacitidin auf die Fertilität liegen keine Daten aus Studien am Menschen vor. Bei Tieren wurden unerwünschte Wirkungen von Azacitidin auf die männliche Fruchtbarkeit nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Patienten mit Kinderwunsch sollte empfohlen werden, eine reproduktionsmedizinische Beratung in Anspruch zu nehmen und vor Beginn der Behandlung mit Onureg entweder Eizellen oder Sperma kryokonservieren zu lassen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Onureg hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Anwendung von Onureg wurde über Ermüdung berichtet. Deshalb ist beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit (64,8 %), Erbrechen (59,7 %), Diarrhoe (50,4 %), Neutropenie (44,5 %), Ermüdung/Asthenie (44,1 %)<sup>5</sup>, Obstipation (38,6 %), Thrombozytopenie (33,5 %), Abdominalschmerz (21,6 %)<sup>4</sup>, Atemwegsinfektion (17 %)<sup>2</sup>, Arthralgie (13,6 %), verminderter Appetit (12,7 %), febrile Neutropenie (11,9 %), Rückenschmerzen (11,9 %), Leukopenie (10,6 %), Schmerz in einer Extremität (10,6 %) und Pneumonie (10,2 %)<sup>1</sup>.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 16,1 % der mit Onureg behandelten Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind febrile Neutropenie (6,8 %) und Pneumonie (5,1 %)<sup>1</sup>.

Bei 6,8 % der Patienten wurde Onureg aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die ein dauerhaftes Absetzen erforderlich machten, waren Übelkeit (2,1 %), Diarrhoe (1,7 %) und Erbrechen (1,3 %).

Bei 36,4 % der Patienten, die Onureg erhielten, wurde die Einnahme aufgrund einer Nebenwirkung unterbrochen. Zu den Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung der Einnahme erforderlich machten, zählen Neutropenie (19,9 %), Thrombozytopenie (8,5 %), Übelkeit (5,5 %), Diarrhoe (4,2 %), Erbrechen (3,8 %), Pneumonie (3,4 %)<sup>1</sup>, Leukopenie (2,5 %), febrile Neutropenie (2,1 %) und Abdominalschmerz (2,1 %)<sup>4</sup>.

Bei 14 % der Patienten, die Onureg erhielten, wurde die Dosis aufgrund einer Nebenwirkung reduziert. Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machten, umfassten Neutropenie (5,5 %), Diarrhoe (3,4 %), Thrombozytopenie (1,7 %) und Übelkeit (1,7 %).

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Onureg und während der Anwendung nach der Markteinführung gemeldet wurden. Insgesamt erhielten 236 Patienten in der pivotalen Phase-3-Studie Onureg. Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,6 Monate (Bereich: 0,5 bis 74,3 Monate) im Onureg-Arm.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei AML-Patienten unter Onureg-Erhaltungstherapie**

| Systemorganklasse  | Häufigkeit für alle Grade <sup>a</sup>  |
|--|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   | <b>Sehr häufig</b><br>Pneumonie <sup>1,6</sup> , Atemwegsinfektion <sup>2</sup><br><br><b>Häufig</b><br>Grippe, Harnwegsinfektion <sup>3</sup> , Bronchitis, Rhinitis |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | <b>Nicht bekannt</b><br>Differenzierungssyndrom   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  | <b>Sehr häufig</b><br>Neutropenie, Thrombozytopenie <sup>6</sup> , febrile Neutropenie <sup>6</sup> , Leukopenie  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   | <b>Sehr häufig</b><br>Appetit vermindert  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>   | <b>Häufig</b><br>Angst  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   | <b>Sehr häufig</b><br>Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz <sup>4</sup>   |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                | <b>Sehr häufig</b><br>Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                            | <b>Sehr häufig</b><br>Ermüdung / Asthenie <sup>5</sup>  |
| <b>Untersuchungen</b>  | <b>Häufig</b><br>Gewicht erniedrigt   |

<sup>a</sup> Alle Nebenwirkungen mit mindestens 5,0 % der Patienten im Onureg-Arm und einer um mindestens 2,0 % höheren Häufigkeit als im Placebo-Arm.

<sup>1</sup> Der übergeordnete Begriff umfasst Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Lungeninfektion, *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, atypische Pneumonie, Pneumonie durch Bakterien und Pneumonie durch Pilze.

<sup>2</sup> Der übergeordnete Begriff umfasst Infektion der oberen Atemwege, Atemwegsinfektion und Virusinfektion der Atemwege.

<sup>3</sup> Der übergeordnete Begriff umfasst Harnwegsinfektion, bakterielle Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Escherichia und Zystitis.

<sup>4</sup> Der übergeordnete Begriff umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.

<sup>5</sup> Die übergeordneten Begriffe umfassen Ermüdung und Asthenie.

<sup>6</sup> Nebenwirkungen, bei denen mindestens eine als lebensbedrohlich erachtet wurde (wenn die Nebenwirkung tödlich verlief, ist sie in den Todesfällen enthalten).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hämatologische Toxizität*

Neu auftretende oder sich verschlimmernde Neutropenie (41,1 %), Thrombozytopenie (22,5 %) oder febrile Neutropenie (11,4 %) Grad 3 oder höher waren häufig gemeldete Nebenwirkungen bei mit Onureg behandelten Patienten. Das erste Auftreten von Neutropenie, Thrombozytopenie oder febriler Neutropenie Grad 3 oder 4 wurde in den ersten 2 Zyklen bei 19,9 %, 10,6 % bzw. 1,7 % der mit Onureg behandelten Patienten verzeichnet. Hinweise zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.2.

#### *Gastrointestinale Toxizitäten*

Gastrointestinale Toxizitäten waren die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Onureg behandelten Patienten. Übelkeit (64,8 %), Erbrechen (59,7 %) und Diarrhoe (50,4 %) wurden bei mit Onureg behandelten Patienten gemeldet. Diarrhoe Grad 3 oder höher trat bei 5,1 % der Patienten auf und Erbrechen und Übelkeit Grad 3 oder höher traten bei 3,0 % bzw. 2,5 % der mit Onureg behandelten Patienten auf. Das erste Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe Grad 3 oder 4 wurde in den ersten 2 Zyklen bei 1,7 %, 3,0 % bzw. 1,3 % der mit Onureg behandelten Patienten verzeichnet. Hinweise zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.2.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient mittels geeigneter Blutbilder überwacht werden und nach Bedarf eine entsprechende unterstützende Behandlung gemäß den lokalen Empfehlungen erhalten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Onureg.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga; ATC-Code: L01BC07

#### Wirkmechanismus

Azacitidin ist ein DNA-Methyltransferase-Inhibitor und epigenetischer Modifikator. Azacitidin wird nach zellulärer Aufnahme und enzymatischer Biotransformation zu Nukleotidtriphosphaten in die DNA und RNA integriert. Die Integration von Azacitidin in die DNA von AML-Zellen modifizierte epigenetische Signalwege durch Inhibition von DNA-Methyltransferasen und Reduktion der DNA-Methylierung. Dies führte zur Veränderung der Genexpression, einschließlich Re-Expression von Genen, welche die Tumorunterdrückung, Immunsignalwege, den Zellzyklus und die Zelldifferenzierung regulieren. Die Integration von Azacitidin in die RNA von AML-Zellen hemmte die RNA-Methyltransferase, reduzierte die RNA-Methylierung, verringerte die RNA-Stabilität und die Proteinsynthese.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Onureg wurde in einer multizentrischen, placebokontrollierten Phase-3-Studie QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) mit doppelblindem, randomisiertem

Parallelgruppen-Design untersucht, in der Onureg im Vergleich zu Placebo als Erhaltungstherapie bei AML-Patienten beurteilt wurde. Patienten mit *de-novo*-AML, sekundärer AML nach früherer Diagnose von myelodysplastischen Syndromen (MDS) oder chronischer myelomonoytärer Leukämie (CMML) wurden eingeschlossen. Die Patienten waren  $\geq 55$  Jahre alt und hatten innerhalb von 4 Monaten (+/- 7 Tage) nach intensiver Induktions-Chemotherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie eine erste komplett Remission (CR) oder eine komplett Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (CRi) erreicht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine HSZT geeignet, einschließlich Patienten, die keinen Transplantatspender hatten oder sich gegen eine HSZT entschieden hatten.

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten die beste unterstützende Behandlung (BSC, *best supportive care*), die der Prüfarzt als erforderlich erachtete. Die beste unterstützende Behandlung umfasste insbesondere Behandlung mit Erythrozytentransfusionen, Thrombozytentransfusionen, Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Substanzen, antibiotische, antivirale und/oder antimykotische Therapie, G-CSF, Therapie mit Antiemetika und Ernährungsunterstützung.

Patienten, die nach Abschluss einer intensiven Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierung eine CR/CRi erreichten, erhielten Onureg 300 mg (N = 236) oder Placebo (N = 233) einmal täglich an Tag 1 bis 14 jedes 28-tägigen Zyklus. Bei einem Rezidiv (5 % bis 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark) wurde der Einnahmeplan nach ärztlichem Ermessen auf 21 Tage in 28-tägigen Wiederholungszyklen verlängert. Die Behandlung wurde bis zur Progression (mehr als 15 % Blasten wurden im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet) oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt 472 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Onureg- und Placebo-Behandlungsarme randomisiert. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale der AML-Patientenpopulation waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, wie in Tabelle 3 gezeigt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,6 Monate (Bereich: 0,5 bis 74,3 Monate) für den Onureg-Arm gegenüber 5,7 Monaten (Bereich: 0,7 bis 68,5 Monate) für den Placebo-Arm. Bei insgesamt 51 Patienten (21 %), die Onureg erhielten, und 40 Patienten (17 %), die Placebo erhielten, wurde der Einnahmeplan aufgrund eines AML-Rezidivs auf 300 mg täglich über 21 Tage erweitert.

Von den 469 Patienten in der Phase-3-Studie, die eine Behandlung erhielten, waren 61 % (285/469) im Alter von 65 Jahren oder älter und 11 % (51/469) im Alter von 75 Jahren oder älter. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit von Onureg zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

**Tabelle 3: Demografische und krankheitsbezogene Ausgangsmerkmale in Studie CC-486-AML-001**

| Parameter                      | Onureg<br>(N = 238) | Placebo<br>(N = 234) |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>           |                     |                      |
| Median (Min., Max.)            | 68,0 (55, 86)       | 68,0 (55, 82)        |
| Alterskategorie, n (%)         |                     |                      |
| < 65 Jahre                     | 66 (27,7)           | 68 (29,1)            |
| $\geq 65$ Jahre bis < 75 Jahre | 144 (60,5)          | 142 (60,7)           |
| $\geq 75$ Jahre                | 28 (11,8)           | 24 (10,3)            |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>       |                     |                      |
| Männlich                       | 118 (49,6)          | 127 (54,3)           |
| Weiblich                       | 120 (50,4)          | 107 (45,7)           |

| <b>Parameter</b>  | <b>Onureg<br/>(N = 238)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 234)</b> |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>                   |                             |                              |
| Kaukasier   | 216 (90,8)                  | 197 (84,2)                   |
| Schwarz/Afro-Amerikaner                                 | 2 (0,8)                     | 6 (2,6)                      |
| Asiatisch   | 6 (2,5)                     | 20 (8,5)                     |
| Andere  | 12 (5,0)                    | 11 (4,7)                     |
| Nicht erfasst oder gemeldet                             | 2 (0,8)                     | 0 (0)                        |
| <b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>                      |                             |                              |
| 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)                      |
| <b>Zytogenetischer Risikostatus bei Diagnose, n (%)</b> |                             |                              |
| Intermediäres Risiko <sup>1</sup>                       | 203 (85,3)                  | 203 (86,6)                   |
| Hohes Risiko <sup>2</sup>                               | 35 (14,7)                   | 31 (13,2)                    |
| <b>Anfängliche AML-Klassifizierung, n (%)</b>           |                             |                              |
| AML mit rekurrenten genetischen Anomalien               | 39 (16,4)                   | 46 (19,7)                    |
| AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen       | 49 (20,6)                   | 42 (17,9)                    |
| Therapiebedingte myeloide Neoplasien                    | 2 (0,8)                     | 0 (0)                        |
| AML nicht näher bestimmt                                | 148 (62,2)                  | 145 (62,0)                   |
| Fehlt   | 0 (0)                       | 1 (0,4)                      |
| <b>AML-Typ, n (%)</b>                                   |                             |                              |
| Primär (de novo)  | 213 (89,5)                  | 216 (92,3)                   |
| Sekundär  | 25 (10,5)                   | 18 (7,7)                     |
| <b>MRD-Status bei Randomisierung<sup>3</sup>, n (%)</b> |                             |                              |
| Negativ   | 133 (55,9)                  | 111 (47,4)                   |
| Positiv   | 103 (43,3)                  | 116 (49,6)                   |
| Fehlt   | 2 (0,8)                     | 7 (3,0)                      |

AML = akute myeloische Leukämie, MDS = myelodysplastisches Syndrom, CMML = chronische myelomonozytäre Leukämie, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CR = morphologische komplette Remission, CRi = morphologische CR mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes

<sup>1</sup> Intermediäres Risiko war definiert als normale Zytogenetik +8, t(9;11) oder andere nicht definierte Anomalien.

<sup>2</sup> Hohes Risiko war definiert als komplex ( $\geq 3$  Anomalien): -5; 5q-, -7; 7q-, 11q23 - non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9) oder t(9;22). Quelle für intermediäres und hohes Risiko: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML.

<sup>3</sup> Der MRD-Status im Knochenmark wurde im Screeningzeitraum mit einem durchflusszytometrischen Assay mit einer Sensitivität von 0,1 % gemessen.

Die meisten Patienten erhielten eine Konsolidierungstherapie nach Induktionstherapie sowohl im Onureg-Behandlungsarm (78 %) als auch im Placebo-Arm (82 %); mehr als 90 % dieser Patienten in jedem Behandlungsarm erhielten 1 oder 2 Zyklen Konsolidierungstherapie nach Induktionstherapie (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Konsolidierungstherapie in Studie CC-486-AML-001**

| <b>Parameter</b>                                       | <b>Onureg<br/>(N = 238)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 234)</b> |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Konsolidierungstherapie nach Induktion erhalten</b> |                             |                              |
| Ja, n (%)  | 186 (78,2)                  | 192 (82,1)                   |
| 1 Zyklus, n (%)  | 110 (46,2)                  | 102 (43,6)                   |
| 2 Zyklen, n (%)  | 70 (29,4)                   | 77 (32,9)                    |
| 3 Zyklen, n (%)  | 6 (2,5)                     | 13 (5,6)                     |
| Nein, n (%)  | 52 (21,8)                   | 42 (17,9)                    |
| <b>CR- / CRi-Status bei Randomisierung</b>             |                             |                              |
| CR, n (%)  | 183 (76,9)                  | 177 (75,6)                   |
| CRi, n (%)   | 50 (21,0)                   | 44 (18,8)                    |
| Nicht in CR/CRi <sup>a</sup> , n (%)                   | 5 (2,1)                     | 11 (4,7)                     |
| Fehlt, n (%)   | 0 (0)                       | 2 (0,9)                      |

CR = komplette Remission, CRi = morphologische CR mit unvollständiger Erholung des Blutbildes

<sup>a</sup> Diese Patienten hatten Ausgangswerte von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und sowohl eine ANC < 1 × 10<sup>9</sup> als auch eine Thrombozytenzahl < 100 × 10<sup>9</sup>.

Die Wirksamkeit von Onureg bei erwachsenen Patienten mit AML wurde auf Grundlage des Gesamtüberlebens (*overall survival, OS*) und des rezidivfreien Überlebens (*relapse-free survival, RFS*) nachgewiesen.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in Studie CC-486-AML-001 (ITT-Population)**

| <b>Endpunkte</b>  | <b>Onureg<br/>(N = 238)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 234)</b> |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Gesamtüberleben</b>                                      |                             |                              |
| OS-Ereignisse, n (%)  | 158 (66,4)                  | 171 (73,1)                   |
| Medianes OS, Monate (95 %-KI)                               | 24,7 (18,7; 30,5)           | 14,8 (11,7; 17,6)            |
| Hazard Ratio (95 %-KI)                                      | 0,69 (0,55; 0,86)           |                              |
| p-Wert  | 0,0009                      |                              |
| <b>Rezidivfreies Überleben</b>                              |                             |                              |
| Ereignisse, n (%)   | 164 (68,9)                  | 181 (77,4)                   |
| Medianes RFS, Monate (95 %-KI)                              | 10,2 (7,9; 12,9)            | 4,8 (4,6; 6,4)               |
| Hazard Ratio (95 %-KI)                                      | 0,65 (0,52; 0,81)           |                              |
| p-Wert  | 0,0001                      |                              |
| <b>Zeit bis Rezidiv</b>                                     |                             |                              |
| Rezidiviert, n (%)  | 154 (64,7)                  | 179 (76,5)                   |
| Mediane Zeit bis Rezidiv, Monate (95 %-KI)                  | 10,2 (8,3; 13,4)            | 4,9 (4,6; 6,4)               |
| <b>Zeit bis Absetzen der Behandlung</b>                     |                             |                              |
| Behandlung abgesetzt  | 193 (81,1)                  | 208 (88,9)                   |
| Medianer Zeit bis Absetzen der Behandlung, Monate (95 %-KI) | 11,4 (9,8; 13,6)            | 6,1 (5,1; 7,4)               |
| Behandlung abgesetzt – Rezidiv, n (%)                       | 143 (60,1)                  | 180 (76,9)                   |

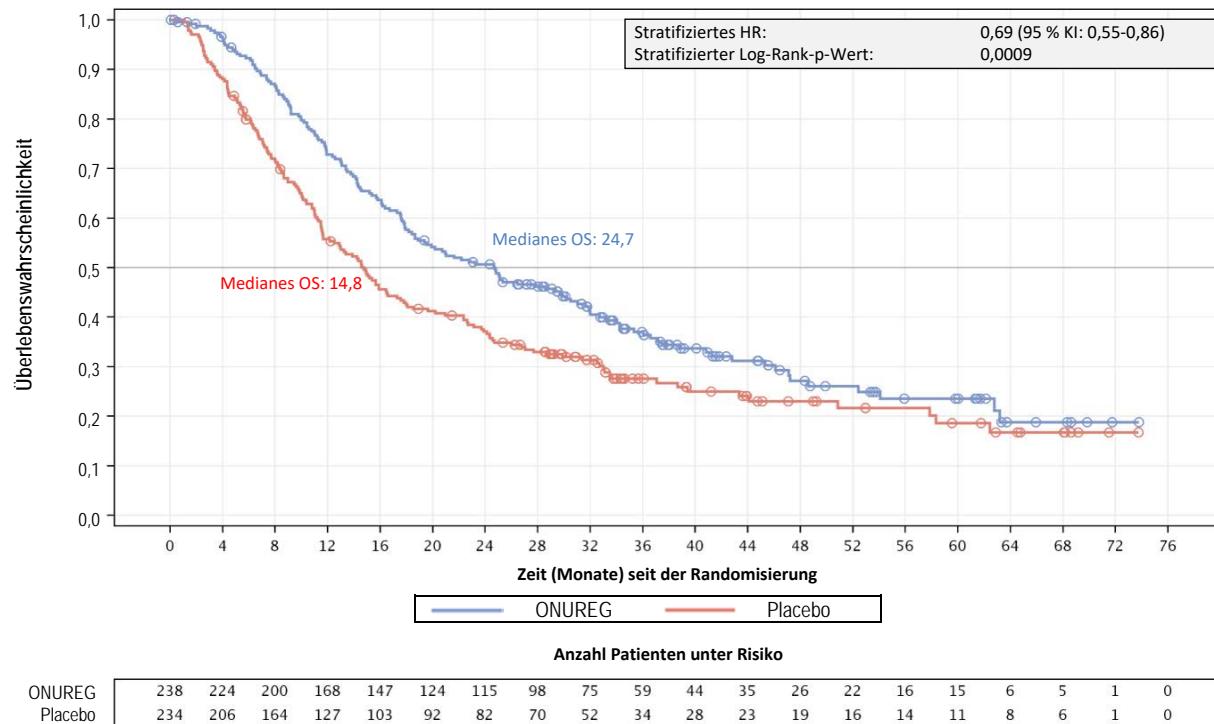
KI = Konfidenzintervall.

Analysen des OS und RFS in vordefinierten Subgruppen zeigten einen konsistenten Behandlungseffekt für Onureg in unterschiedlichen demografischen und krankheitsbezogenen

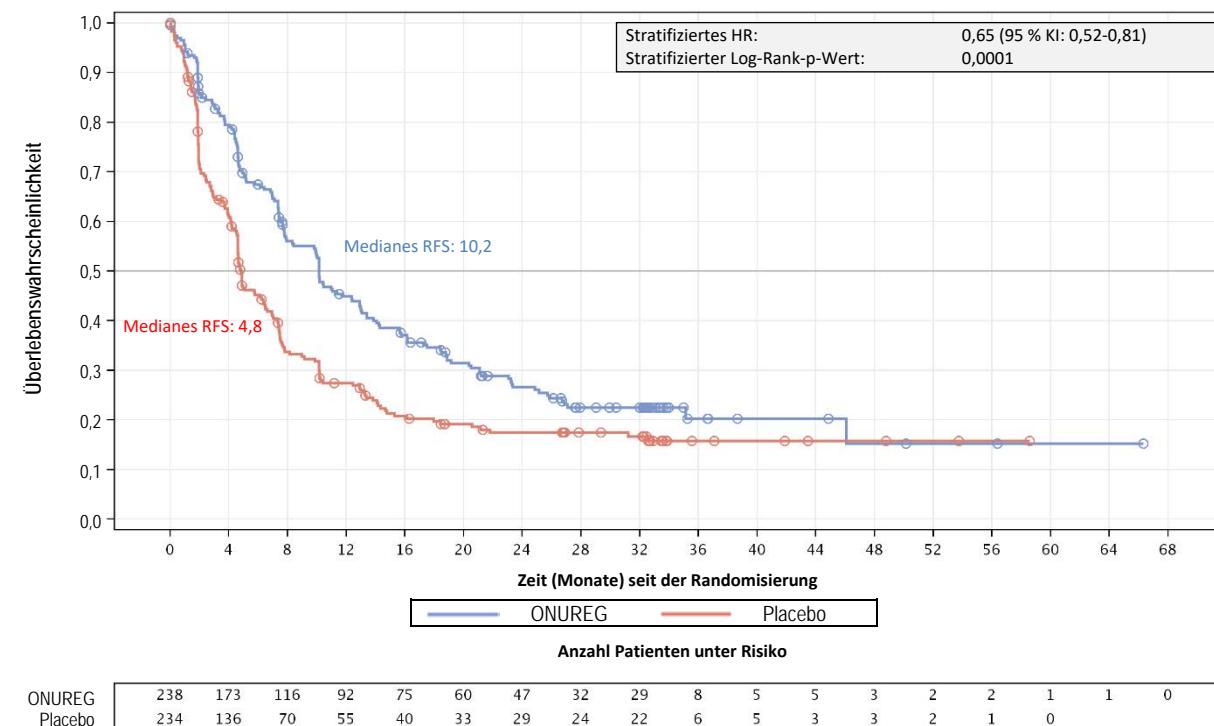
Subgruppen, einschließlich des zytogenetischen Ausgangsrisikos, der Anzahl zuvor erhaltener Konsolidierungszyklen und des CR/CRi-Status.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Ergebnisse für OS (siehe Abbildung 1) und RFS (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben: Onureg gegenüber Placebo (ITT-Population)**



**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben: Onureg gegenüber Placebo (ITT-Population)**



Bei Patienten, deren Einnahmeplan aufgrund eines Rezidivs auf 300 mg über 21 Tage erweitert wurde, waren das mediane OS (22,8 Monate für Onureg und 14,6 Monate für Placebo) und das mediane RFS (7,4 Monate für Onureg und 4,6 Monate für Placebo) mit den Gesamtergebnissen der Studie vergleichbar.

Onureg zeigte gegenüber dem Placebo sowohl bei MRD-positiven als auch MRD-negativen Patienten einen günstigen Behandlungseffekt in Bezug auf OS (MRD = *minimal residual disease*, minimale Resterkrankung). Der Behandlungseffekt in Bezug auf OS war ausgeprägter bei MRD-positiven Patienten (HR = 0,69; 95 %-KI: 0,51; 0,93) als bei MRD-negativen Patienten (HR = 0,81; 95 %-KI: 0,59; 1,12).

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL)*

Die HRQoL wurde anhand der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Skala für Ermüdung (FACIT – Fatigue-Skala) und des Health Utility Index mit 5 Dimensionen und 3 Levels (EQ-5D-3L) sowie der visuellen Analogskala (VAS) bewertet. Zu Beginn hatten die Patienten geringe Ermüdungs- und gute HRQoL-Werte, die generell mit denen der allgemeinen Population ähnlichen Alters vergleichbar waren. Dieses HRQoL-Niveau wurde mit Onureg im Vergleich mit den Ausgangswerten und mit dem Placebo im zeitlichen Verlauf aufrechterhalten. Sowohl die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung als auch der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung erwies sich bei den Patienten, die Onureg erhielten und denjenigen, die Placebo erhielten, als ähnlich. Im Allgemeinen zeigen die Ergebnisse, dass die HRQoL im Onureg-Behandlungsarm und im Placebo-Arm ähnlich war und im zeitlichen Verlauf keine klinisch bedeutsame Verschlechterung eintrat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Exposition war allgemein linear mit dosisproportionalen Anstiegen der systemischen Exposition. Eine hohe interindividuelle Variabilität wurde beobachtet. Das geometrische Mittel (Variationskoeffizient [%CV]) der C<sub>max</sub> und AUC-Werte nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg betrug 145,1 ng/ml (63,7) bzw. 241,6 ng h/ml (64,5). Mehrfache Gaben mit der empfohlenen Dosis führten nicht zur Akkumulation des Arzneimittels. Die Resorption von Azacitidin erfolgte rasch; so lag die mediane T<sub>max</sub> bei 1 Stunde nach der Dosis. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zur subkutanen (s.c.) Anwendung betrug ungefähr 11 %.

### Wirkung von Nahrungsmitteln

Der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Exposition von Onureg war minimal. Aus diesem Grund kann Onureg mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

### Verteilung

Nach der oralen Anwendung lag das geometrische mittlere scheinbare Verteilungsvolumen bei 12,6 l/kg für eine Person von 70 kg. Die Plasmaproteinbindung von Azacitidin betrug 6 bis 12 %.

### Biotransformation

*In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass der Azacitidin-Metabolismus nicht von Cytochrom-P450-Isoenzymen (CYP) vermittelt wird. Azacitidin durchläuft eine spontane Hydrolyse und eine durch Cytidin-Desaminase vermittelte Desaminierung.

### Elimination

Die geometrische mittlere scheinbare Clearance lag bei 1242 l/Stunde und die geometrische mittlere Halbwertzeit bei etwa 0,5 Stunden. Nach intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-Azacitidin an 5 Krebspatienten betrug die kumulative Urinausscheidung 85 % der radioaktiven Dosis. Die Ausscheidung in den Fäzes betrug < 1 % der gegebenen Radioaktivität über 3 Tage. Die mittlere Ausscheidung der Radioaktivität im Urin nach subkutaner Anwendung von <sup>14</sup>C-Azacitidin lag bei 50 %. Die Menge an unverändert im Urin wiedergefundenen Azacitidin in Bezug auf die Dosis war < 2 % nach entweder subkutaner (s.c.) oder oraler Anwendung. Die Ausscheidung in den Fäzes nach oraler Gabe wurde nicht gemessen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Der epigenetische regulatorische Effekt von Azacitidin auf die Verringerung der globalen DNA-Methylierung im Blut war anhaltend bei längerer Exposition mit Gabe von 300 mg täglich über 14 oder 21 Tage eines 28-tägigen Zyklus an Patienten mit myeloiden Krebserkrankungen, einschließlich AML, aus einer Phase-1/2-Studie. Eine positive Korrelation wurde zwischen der Azacitidin-Exposition im Plasma und dem pharmakodynamischen Effekt der Reduktion der globalen DNA-Methylierung im Blut beobachtet.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

In einer pharmakokinetischen (PK) Populationsanalyse mit 286 AML-Patienten hatte das Alter (46 bis 93 Jahre) keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die PK von Onureg. Daher ist eine Dosismodifizierung für Onureg nicht nötig, unabhängig vom Patientenalter.

#### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Leberfunktionsstörungen die PK in klinisch relevantem Maß beeinflussen, da Azacitidin eine spontane Hydrolyse und eine durch Cytidin-Desaminase vermittelte Desaminierung durchläuft. Mit einer PK-Populationsanalyse wurde festgestellt, dass AST (8 bis 155 U/l), ALT (5 bis 185 U/l) und leichte Leberfunktionsstörungen ( $BIL \leq ULN$  und  $AST > ULN$  bzw.  $BIL 1$  bis  $1,5 \times ULN$  und ein beliebiger AST-Wert) keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Azacitidin haben. Die Effekte einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung ( $BIL > 1,5 \times ULN$  und ein beliebiger AST-Wert) auf die PK von Azacitidin sind nicht bekannt.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Krebspatienten wurde die PK von Azacitidin bei 6 Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $CLcr > 80$  ml/min) und 6 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CLcr < 30$  ml/min) nach täglicher subkutaner Gabe (Tag 1 bis 5) von  $75$  mg/m<sup>2</sup>/Tag verglichen. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung war die Azacitidin-Exposition nach subkutaner einmaliger Gabe um etwa 70 % und nach mehreren subkutanen Anwendungen um 41 % erhöht. Diese Erhöhung der Exposition wies keine Korrelation mit einem Anstieg der Nebenwirkungen auf.

In einer PK-Populationsanalyse nach einer Dosis von 300 mg Onureg wurde bei Patienten mit leichter ( $CLcr: \geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), mittelschwerer ( $CLcr: \geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) und schwerer ( $CLcr: < 30$  ml/min) Nierenfunktionsstörung eine Erhöhung der Azacitidin-AUC im Plasma von 19 %, 25 % bzw. 38 % festgestellt. Die Auswirkungen von schwerer Nierenfunktionsstörung auf Onureg war ähnlich wie in der vorstehenden klinischen Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Azacitidin als Injektion erhielten (~ 40%ige Erhöhung der AUC). Die Exposition von Azacitidin (AUC) ist nach oraler Anwendung ungefähr 75 % geringer als die nach s.c. Anwendung erreichte Exposition. Daher gilt eine um ungefähr 40 % erhöhte Exposition nach oraler Anwendung immer noch als sicher und verträglich. Insofern wird keine Dosisanpassung von Onureg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

#### *Ethnische Herkunft/Zugehörigkeit*

Die Effekte der ethnischen Herkunft/Zugehörigkeit auf die PK von Onureg sind nicht bekannt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In einer 14-tägigen Toxizitätsstudie mit oraler Anwendung bei Hunden kam es in Dosierungen von 8 und 16 mg/m<sup>2</sup>/Tag zu Mortalität. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) war 4 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Bei einer Dosis oder allen Dosierungen korrelierte Panzytopenie mit Hypoplasie des Knochenmarks, Lymphodepletion, Drüsen-/Lumendilatation und Einzelzellnekrose in Schleimhaut-Krypten des Dünnd- und Dickdarms und/oder zentrilobuläre hepatozelluläre Vakuolisierung wurden beobachtet. Bei der MTD waren diese Befunde nach 3 Wochen teilweise oder vollständig abgeklungen. Nach parenteralen Azacitidin-Gaben in vergleichbaren Dosisbereichen wurden Mortalität und ähnliche Toxizitäten der Zielorgane bei Nagetieren, Hunden und Affen beobachtet. Präklinische Daten aus

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Azacitidin lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Bakterien- und Säugetierzellsystemen induziert Azacitidin *in vitro* sowohl Genmutationen als auch chromosomale Aberrationen. Das kanzerogene Potential von Azacitidin wurde an Mäusen und Ratten untersucht. Eine dreimal wöchentliche intraperitoneale Anwendung von Azacitidin über einen Zeitraum von 52 Wochen führte bei weiblichen Mäusen zur Entstehung von Tumoren des hämatopoetischen Systems. Bei Mäusen, die über einen Zeitraum von 50 Wochen Azacitidin intraperitoneal erhielten, wurde eine erhöhte Häufigkeit von Tumoren des lymphoretikulären Systems, der Lunge, der Milchdrüsen und der Haut beobachtet. Eine Studie zur Tumorigenität an Ratten ergab eine erhöhte Häufigkeit von Hodentumoren.

Frühe Embryotoxizitätsstudien an Mäusen zeigten nach einmaliger intraperitonealer Injektion von Azacitidin während der Organogenese eine intrauterine embryonale Absterberate (erhöhte Resorption) von 44 %. Bei Mäusen, die vor oder zum Zeitpunkt der Schließung des harten Gaumens Azacitidin erhielten, wurden Hirnentwicklungsstörungen festgestellt. Bei Ratten führte die Gabe von Azacitidin in der Präimplantationsphase zu keinen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, aber eine Gabe während der Organogenese war eindeutig embryotoxisch. Die fetalen Anomalien während der Organogenese bei Ratten umfassten: Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Exenzephalie/Enzephalozele), der Gliedmaßen (Mikromelie, Klumpfuß, Syndaktylie, Oligodaktylie) und andere (Mikrophthalmie, Mikrognathie, Gastroschisis, Ödem und Rippenmissbildungen).

Die Gabe von Azacitidin an männliche Mäuse vor der Paarung mit unbehandelten weiblichen Mäusen führte während der anschließenden embryonalen und postnatalen Entwicklung zu verminderter Fertilität und zu Nachkommensverlusten. Die Behandlung männlicher Ratten bewirkte einen Gewichtsverlust der Hoden und Nebenhoden, eine Reduktion der Spermienzahl und der Trächtigkeitsraten sowie einen Anstieg der embryonalen Missbildungen und der Embryonenverluste bei den begatteten Weibchen (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Inhaltsstoffe der Tablette

Croscarmellose-Natrium (E468)  
Magnesiumstearat (E572)  
Mannitol (E421)  
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E460, E551)

#### Onureg 200 mg Filmüberzug

Opadry II rosa, enthält:  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Lactose-Monohydrat  
Polyethylenglycol/Macrogol (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Eisen(III)-oxid (E172)

#### Onureg 300 mg Filmüberzug

Opadry II braun, enthält:  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Lactose-Monohydrat  
Polyethylenglycol/Macrogol (E1521)  
Triacetin (E1518)  
Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus Nylon (OPA) / Polyvinylchlorid (PVC) / Aluminium mit durchdrückbarer Aluminiumfolie verpackt.

Packungsgröße mit 7 oder 14 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Onureg ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Wenn Pulver von den Filmtabletten mit der Haut in Kontakt gerät, muss der betroffene Bereich unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden. Bei Kontakt des Pulvers mit Schleimhäuten sollte der Bereich gründlich mit Wasser gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Onureg 200 mg Filmtab  
EU/1/21/1556/001  
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg Filmtab  
EU/1/21/1556/003  
EU/1/21/1556/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onureg 200 mg Filmtabletten  
Azacitidin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Azacitidin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht teilen, zerdrücken, auflösen oder zerkaufen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: Mit Vorsicht handhaben.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Entsorgung entsprechend den lokalen Anforderungen.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1556/001 (Packungsgröße mit 7 Filmtabellen)  
EU/1/21/1556/002 (Packungsgröße mit 14 Filmtabellen)

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Onureg 200 mg

## **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onureg 300 mg Filmtabletten  
Azacitidin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 300 mg Azacitidin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
7 Filmtabletten  
14 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Die Tabletten nicht teilen, zerdrücken, auflösen oder zerkaufen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch: Mit Vorsicht handhaben.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Entsorgung entsprechend den lokalen Anforderungen.

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1556/003 (Packungsgröße mit 7 Filmtabellen)  
EU/1/21/1556/004 (Packungsgröße mit 14 Filmtabellen)

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Onureg 300 mg

## **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onureg 200 mg Tabletten  
Azacitidin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bristol-Myers Squibb Pharma

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onureg 300 mg Tabletten  
Azacitidin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bristol-Myers Squibb Pharma

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Onureg 200 mg Filmtabletten Onureg 300 mg Filmtabletten Azacitidin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Onureg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onureg beachten?
3. Wie ist Onureg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onureg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Onureg und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Onureg?**

Onureg ist ein Mittel gegen Krebs, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als „Antimetaboliten“ bezeichnet werden. Onureg enthält den Wirkstoff „Azacitidin“.

##### **Wofür wird Onureg angewendet?**

Onureg wird zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) angewendet. Das ist eine Form von Krebs, die das Knochenmark betrifft und daher zu Störungen der normalen Blutzellenbildung führen kann.

Onureg dient dazu, die Krankheit unter Kontrolle zu halten (Remission, wenn die Erkrankung weniger schwer oder nicht aktiv ist).

##### **Wie wirkt Onureg?**

Onureg entfaltet seine Wirkung, indem es Krebszellen daran hindert, zu wachsen. Azacitidin, der in Onureg enthaltene Wirkstoff, entfaltet seine Wirkung, indem er die Art und Weise, wie die Zellen Gene ein- und ausschalten, verändert. Es verringert auch die Bildung von neuem genetischem Material (RNA und DNA). Man geht davon aus, dass diese Wirkungen das Wachstum von Krebszellen bei Leukämie blockieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie mehr darüber wissen möchten, wie Onureg wirkt oder weshalb Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onureg beachten?**

### **Onureg darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Azacitidin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie ein Kind stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Blutuntersuchungen**

Vor Beginn der Behandlung mit Onureg sowie während der Behandlung mit Onureg werden bei Ihnen Blutuntersuchungen durchgeführt, mit denen kontrolliert wird, ob die Anzahl Ihrer Blutzellen ausreichend ist und Leber und Nieren bei Ihnen einwandfrei funktionieren. Ihr Arzt entscheidet, wie häufig bei Ihnen Blutuntersuchungen vorgenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn während der Behandlung mit Onureg eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt:

- Blutergüsse oder Blutungen – Die Ursache könnte eine geringe Anzahl an Blutzellen namens „Blutplättchen“ sein.
- Fieber – Die Ursache könnte eine Infektion aufgrund einer geringen Anzahl weißer Blutzellen sein, welche lebensbedrohlich sein kann.
- Durchfall, Erbrechen oder Übelkeit.

Azacitidin kann eine schwere Immunreaktion namens „Differenzierungssyndrom“ auslösen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis ändern oder die Behandlung mit Onureg unterbrechen oder vollständig beenden. Der Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel zur Linderung dieser Symptome verschreiben.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Onureg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

#### **Anwendung von Onureg zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund hierfür ist, dass Onureg die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen kann, ebenso wie bestimmte andere Arzneimittel die Wirkung von Onureg beeinflussen können.

#### **Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Männer sollten während der Behandlung mit Onureg kein Kind zeugen.

#### **Schwangerschaft**

Nehmen Sie während der Schwangerschaft kein Onureg ein, da es dem Kind schaden könnte. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Onureg schwanger werden.

#### **Empfängnisverhütung**

Wenn Sie eine Frau sind und schwanger werden können, müssen Sie während der Einnahme von Onureg und für bis zu 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Onureg eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer müssen während der Einnahme von Onureg und für 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Onureg ein zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Ihr Arzt wird mit Ihnen über die für Sie am besten geeignete Empfängnisverhütungsmethode sprechen.

## Stillzeit

Sie dürfen während der Einnahme von Onureg nicht stillen, da es Ihrem Kind schaden könnte.

## **Fortpflanzungsfähigkeit**

Onureg kann Ihre Fähigkeit Kinder zu bekommen beeinflussen. Fragen Sie Ihren Arzt vor der Anwendung um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder Werkzeugen**

Es ist möglich, dass Sie sich müde oder schwach fühlen oder Konzentrationsschwierigkeiten haben. Wenn das bei Ihnen der Fall ist oder Sie andere Nebenwirkungen haben, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen oder Werkzeuge bedienen.

## **Onureg enthält Lactose**

Onureg enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Onureg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **Onureg enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Onureg einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel einzunehmen ist**

- Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg und wird einmal täglich über den Mund eingenommen.
- Ihr Arzt kann Ihre Dosis auf 200 mg einmal täglich verringern.

Onureg wird in Behandlungszyklen von 28 Tagen angewendet.

- Sie nehmen Onureg jeden Tag an den ersten 14 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus ein.
- Daraufhin folgt ein behandlungsfreier Zeitraum von 14 Tagen für den Rest des Zyklus.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, in welcher Dosis Sie Onureg einnehmen sollen. Der Arzt kann entscheiden,

- Ihren Behandlungszeitraum in jedem Behandlungszyklus auf mehr als 14 Tage zu verlängern,
- Ihre Dosis zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen,
- Ihren Behandlungszeitraum auf 7 Tage zu verkürzen.

Nehmen Sie Onureg immer wie von Ihrem Arzt verschrieben ein.

Ihr Arzt gibt Ihnen ein Arzneimittel zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen, das Sie in Ihrem ersten und zweiten Behandlungszyklus 30 Minuten vor jeder Onureg-Tablette einnehmen. Sofern bei Ihnen notwendig, wird Ihr Arzt Sie anweisen, es für einen längeren Zeitraum einzunehmen.

#### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Nehmen Sie Onureg einmal täglich jeweils zur gleichen Uhrzeit ein.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem vollen Glas Wasser.
- Damit Sie die richtige Dosis einnehmen, dürfen Sie die Tabletten nicht teilen, zerdrücken, auflösen oder zerkaufen.
- Sie können das Arzneimittel zu oder zwischen den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie sich nach der Einnahme einer Tablette übergeben müssen, nehmen Sie am selben Tag keine weitere Dosis ein. Warten Sie stattdessen bis zum nächsten Tag und nehmen Sie dann Ihre nächste planmäßige Dosis ein. Nehmen Sie nicht zwei Dosen am selben Tag.

Wenn Pulver von einer zerbrochenen Tablette mit der Haut in Berührung kommt, waschen Sie den betroffenen Bereich sofort und gründlich mit Seife und Wasser. Falls Pulver in die Augen, Nase oder den Mund gerät, spülen Sie die jeweilige Stelle sorgfältig mit Wasser.

**Wenn Sie eine größere Menge von Onureg eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder begeben Sie sich sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie nach Möglichkeit die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

**Wenn Sie die Einnahme von Onureg vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme von Onureg zur üblichen Uhrzeit vergessen haben, nehmen Sie Ihre normale Dosis am selben Tag ein, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Uhrzeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben oder eine Tablette erbrochen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Onureg abbrechen**

Die Einnahme von Onureg darf nur in Absprache mit Ihrem Arzt abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort**, wenn während der Behandlung mit Onureg eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt:

- Blutergüsse oder Blutungen – Die Ursache könnte eine geringe Anzahl an Blutzellen namens „Blutplättchen“ sein.
- Fieber – Die Ursache könnte eine Infektion aufgrund einer geringen Anzahl weißer Blutzellen sein, welche lebensbedrohlich sein kann.
- Durchfall, Erbrechen oder Übelkeit.

**Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Infektionen in der Nase, Nasennebenhöhlen oder im Hals
- Infektion der Lungen
- Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Appetitverlust
- Schmerzen in verschiedenen Körperbereichen, die stechend bis dumpf sein können
- steife Gelenke
- Rückenschmerzen

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- grippaler Infekt
- Harnwegsinfektion
- Heuschnupfen
- Angst
- Gewichtsverlust

## **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Immunreaktion (Differenzierungssyndrom), die Fieber, Husten, Atembeschwerden, Ausschlag, verminderte Urinausscheidung, niedrigen Blutdruck (Hypotonie), Schwellungen der Arme oder Beine und schnelle Gewichtszunahme verursachen kann.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Onureg aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis / EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Onureg enthält**

- Der Wirkstoff ist Azacitidin. Jede Filmtablette enthält entweder 200 mg oder 300 mg Azacitidin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E572), Mannitol (E421) und Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E460, E551).
- Der Filmüberzug der 200-mg-Tablette – Opadry II rosa – enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Polyethylenglycol/Macrogol (E1521), Triacetin (E1518) und Eisen(III)-oxid (E172). Siehe Abschnitt 2: „Onureg enthält Natrium“.
- Der Filmüberzug der 300-mg-Tablette – Opadry II braun – enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Polyethylenglycol/Macrogol (E1521), Triacetin (E1518), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172). Siehe Abschnitt 2: „Onureg enthält Natrium“.

### **Wie Onureg aussieht und Inhalt der Packung**

Onureg 200 mg Filmtabletten sind rosafarben und oval und tragen auf der einen Seite die Aufschrift „200“ und auf der anderen Seite „ONU“.

Onureg 300 mg Filmtabletten sind braun und oval und tragen auf der einen Seite die Aufschrift „300“ und auf der anderen Seite „ONU“.

Die Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminium verpackt.

Jede Packung enthält entweder 7 oder 14 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

**Hersteller**  
Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
medinfo.latvia@swixxbiopharma.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罗马尼@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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.