

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten
Onureg 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg azacitidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 3,61 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg azacitidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 5,42 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale filmomhulde tablet, 17,0 x 7,6 mm, met de inscriptie '200' aan één zijde en 'ONU' aan de andere zijde.

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten

Bruine, ovale filmomhulde tablet, 19,0 x 9,0 mm, met de inscriptie '300' aan één zijde en 'ONU' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onureg is geïndiceerd als onderhoudstherapie bij volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) die complete remissie (CR) of complete remissie met onvolledig herstel van de bloedtelling (CRi) bereikten na een inductietherapie met of zonder consolidatiebehandeling en die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), met inbegrip van wie kiest om verdere behandeling daarmee niet te ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Onureg moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder het toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica.

Patiënten moeten gedurende de eerste 2 behandelingscycli 30 minuten vóór elke dosis Onureg met een anti-emeticum worden behandeld. Als er geen sprake was van misselijkheid en braken kan profylaxe met een anti-emeticum na 2 cycli worden weggelaten (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 300 mg azacitidine oraal ingenomen. Elke herhalingscyclus bestaat uit een behandelingsperiode van 14 dagen en daarna een behandelingsvrije periode van 14 dagen (behandelingscyclus van 28 dagen).

De behandeling met Onureg moet worden voortgezet totdat er niet meer dan 15% blasten worden waargenomen in perifere bloed of beenmerg of tot het optreden van een onaanvaardbare toxiciteit (zie het advies voor aanpassing van het doseringsschema bij recidief van de ziekte).

Onureg mag voor gebruik niet onderling worden verwisseld met injecteerbaar azacitidine vanwege de verschillen in blootstelling, dosis en behandelingschema. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt aanbevolen om de naam van het geneesmiddel, de dosis en de toedieningsweg te controleren.

Laboratoriumonderzoek

Complete bloedtellingen moeten worden verricht voorafgaand aan het starten van de behandeling. Controle van de complete bloedtelling wordt ook om de twee weken aanbevolen gedurende de eerste 2 cycli (56 dagen), om de twee weken gedurende de 2 cycli volgend na een dosisaanpassing en daarna maandelijks, voordat wordt gestart met daaropvolgende behandelingscycli (zie rubriek 4.4).

Aanpassing van het doseringsschema bij recidief van AML

In geval van recidief van de ziekte, met 5% tot 15% blasten in perifere bloed of beenmerg, in combinatie met een klinische evaluatie, dient een verlenging van het doseringsschema van 14 tot 21 dagen van herhalingscycli van 28 dagen te worden overwogen. De toedieningsperiode mag niet langer zijn dan 21 dagen tijdens een periode van 28 dagen. De behandeling met Onureg moet worden stopgezet als meer dan 15% blasten wordt waargenomen in perifere bloed of beenmerg, of naar het oordeel van de arts.

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen

Richtlijnen voor een dosisaanpassing in geval van hematologische en niet-hematologische bijwerkingen zijn aanbevolen op basis van klinische en laboratoriumbevindingen (zie tabel 1).

Tabel 1: Dosisaanpassingen in geval van hematologische en niet-hematologische bijwerkingen

Criteria*	Aanbevolen maatregel
Neutropenie graad 4 of neutropenie graad 3 met koorts	<u>Eerste optreden</u> • Behandeling met Onureg onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer neutrofielen opnieuw graad 2 of lager zijn. • Ondersteunende behandeling zoals granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF) toepassen, zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). <u>Optreden in 2 opeenvolgende cycli</u> • Behandeling met Onureg onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met een verlaagde dosis van 200 mg wanneer neutrofielen opnieuw graad 2 of lager zijn. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Onureg stopzetten. • Ondersteunende behandeling zoals G-CSF toepassen, zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).
Trombocytopenie graad 4 of trombocytopenie graad 3 met bloeding	<u>Eerste optreden</u> • Behandeling met Onureg onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de trombocyten opnieuw graad 2 of lager zijn. <u>Optreden in 2 opeenvolgende cycli</u> • Behandeling met Onureg onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met een verlaagde dosis van 200 mg wanneer de trombocyten opnieuw graad 2 of lager zijn. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Onureg stopzetten.

Criteria*	Aanbevolen maatregel
Misselijkheid, braken of diarree graad 3 of hoger	• Behandeling met Onureg onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de toxiciteit is hersteld tot graad 1 of lager. • Ondersteunende behandeling zoals een behandeling met een anti-emeticum toepassen en diarree behandelen zodra de symptomen zich voordoen (zie rubriek 4.4). • Als het voorval zich opnieuw voordoet, de behandeling onderbreken tot het hersteld is tot graad 1 of lager en de dosis verlagen naar 200 mg. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Onureg stopzetten.
Andere niet-hematologische voorvallen graad 3 of hoger	• De behandeling met Onureg onderbreken en medische ondersteuning bieden volgens de lokale aanbevelingen. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de toxiciteit is hersteld tot graad 1 of lager. • Als de toxiciteit zich opnieuw voordoet, de behandeling met Onureg onderbreken tot herstel tot graad 1 of lager en de dosis verlagen naar 200 mg. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Onureg stopzetten.

* Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend. De graden van toxiciteit zijn in overeenstemming met *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Overgeslagen of uitgestelde doses

Als een dosis Onureg is overgeslagen, of niet op het gebruikelijke tijdstip is ingenomen, moet de dosis diezelfde dag zo snel mogelijk worden ingenomen. Daarna moet de volgende, geplande dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. Er mogen geen twee doses op dezelfde dag worden ingenomen.

Als een dosis wordt overgegeven, mag diezelfde dag niet nog een dosis worden ingenomen. In plaats daarvan moet de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Onureg kan zonder aanpassing van de startdosis worden toegediend aan patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine [BIL] ≤ bovengrens van het normale bereik [ULN] en aspartaataminotransferase (ASAT) > ULN, of BIL 1 tot 1,5 × ULN en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een matige ($BIL > 1,5$ tot $3 \times ULN$) en ernstige leverfunctiestoornis ($BIL > 3 \times ULN$) moeten vaker worden gecontroleerd op bijwerkingen en de dosis moet op gepaste wijze worden aangepast (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Onureg bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Onureg is bestemd voor oraal gebruik.

Onureg kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. Ze mogen niet worden gedeeld, fijngemaakt, opgelost of gekauwd (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

De behandeling met Onureg kan gepaard gaan met neutropenie, trombocytopenie en febrile neutropenie (zie rubriek 4.8 voor frequenties). De behandeling met Onureg onderbreken, de dosis verlagen of de behandeling stopzetten is mogelijk noodzakelijk om hematologische toxiciteiten onder controle te brengen. Aan patiënten moet worden geadviseerd om febrile episodes onmiddellijk te melden. Aan patiënten met een laag aantal trombocyten moet worden geadviseerd om vroege tekenen of symptomen van een bloeding te melden. Een ondersteunende behandeling zoals antibiotica en/of antipyretica voor de behandeling van een infectie/koorts en G-CSF voor neutropenie moet worden toegepast op basis van de individuele kenmerken van de patiënt, de respons op de behandeling en volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Complete bloedtellingen moeten worden verricht voorafgaand aan het starten van de behandeling. Controle van de complete bloedtelling wordt ook om de twee weken aanbevolen gedurende de eerste 2 cycli (56 dagen), om de twee weken gedurende de 2 cycli volgend na een dosisaanpassing en daarna maandelijks, voordat wordt gestart met daaropvolgende behandelingscycli.

Patiënten met matige ($BIL > 1,5$ tot $3 \times ULN$) en een ernstige leverfunctiestoornis ($BIL > 3 \times ULN$) moeten vaker worden gecontroleerd op bijwerkingen en de dosis moet zo nodig worden aangepast (zie rubriek 4.2 tabel 1)

Differentiatiesyndroom

Gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) zijn gemeld bij patiënten die azacitidine oraal toegediend kregen. Het differentiatiesyndroom kan fataal zijn en de symptomen en klinische bevindingen omvatten respiratoire distress, longinfiltraten, koorts, huiduitslag, longoedeem, perifeer oedeem, snelle gewichtstoename, pleurale effusie, pericardeffusie, hypotensie en nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8). Behandeling met hooggedoseerde intraveneuze corticosteroiden en hemodynamische bewaking moet worden overwogen bij het eerste begin van symptomen of tekenen die wijzen op het differentiatiesyndroom. Tijdelijke stopzetting van oraal azacitidine dient overwogen te worden tot de symptomen zijn verdwenen en bij hervatting is voorzichtigheid geboden.

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteiten waren de meest frequente bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Onureg (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gedurende de eerste 2 cycli van de behandeling met Onureg een profylactische behandeling met een anti-emeticum toegediend krijgen (zie rubriek 4.2). Diarree moet onmiddellijk bij het optreden van symptomen worden behandeld. De behandeling met Onureg onderbreken, de dosis verlagen of de behandeling stopzetten is mogelijk noodzakelijk om gastro-intestinale toxiciteiten onder controle te brengen (zie rubriek 4.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Lactose-intolerantie

Onureg-tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd naar de interacties van azacitidine met andere geneesmiddelen.

Bij gelijktijdige toediening met andere antineoplastische middelen worden voorzichtigheid en controle aanbevolen aangezien een antagonistisch, additief of synergistisch farmacodynamisch effect niet kan worden uitgesloten. Deze effecten kunnen afhankelijk zijn van de dosis, de volgorde van toediening en het toedieningsschema.

De blootstelling aan Onureg werd minimaal beïnvloed bij gelijktijdige toediening met een protonpompremmer (omeprazol). Daarom is een dosisaanpassing niet noodzakelijk wanneer Onureg gelijktijdig wordt toegediend met protonpompremmers of andere pH-modificatoren.

Een *in-vitro*-onderzoek van azacitidine met fracties van humane lever duidde erop dat azacitidine niet werd gemetaboliseerd door cytochroom-P450-isovormen (CYP's). Daarom worden interacties met CYP-inductoren of -remmers onwaarschijnlijk geacht (zie rubriek 5.2).

Klinisch relevante remmende of inducerende effecten van azacitidine op het metabolisme van cytochroom-P450-substraten zijn onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2). Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties verwacht wanneer Onureg gelijktijdig wordt toegediend met substraten van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), organisch-aniontransporteiwitten (OAT) OAT1 en OAT3, organisch-aniontransporterende polypeptiden (OATP) OATP1B1 en OATP1B3, of organisch-kationtransporteiwit (OCT) OCT2.

Azacitidine is geen substraat van P-gp. Daarom wordt niet verwacht dat het een interactie vertoont met P-gp-inductoren of -remmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Aan mannen moet worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de periode van behandeling en zij moeten tijdens en tot 3 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Onureg bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek bij muizen en ratten is reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Op basis van de resultaten van dieronderzoek en zijn werkingsmechanisme wordt Onureg niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap (in het bijzonder niet tijdens het eerste trimester, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is) en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. De voordelen van de behandeling moeten per individueel geval worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als een patiënt of partner zwanger wordt tijdens de behandeling met Onureg, moet de patiënt worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of azacitidine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen is het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Onureg gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van azacitidine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieren zijn bijwerkingen bij gebruik van azacitidine gedocumenteerd wat betreft de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Patiënten die een kind willen verwekken, moet worden aangeraden om vóór het begin van de behandeling met Onureg vruchtbaarheidsadvies te vragen over het cryoconserveren van eicellen of sperma.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onureg heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld bij het gebruik van Onureg. Daarom wordt bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines voorzichtigheid aanbevolen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid (64,8%), braken (59,7%), diarree (50,4%), neutropenie (44,5%), vermoeidheid/asthenie (44,1%)⁵, constipatie (38,6%), trombocytopenie (33,5%), abdominale pijn (21,6%)⁴, ademhalingsweginfectie (17%)², artralgie (13,6%), verminderde eetlust (12,7%), febriele neutropenie (11,9%), rugpijn (11,9%), leukopenie (10,6%), pijn in extremiteit (10,6%) en pneumonie (10,2%)¹.

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 16,1% van de patiënten die werden behandeld met Onureg. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn febriele neutropenie (6,8%) en pneumonie (5,1%)¹.

Definitief stopzetten van de behandeling met Onureg als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 6,8% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waardoor de behandeling definitief moest worden stopgezet, zijn misselijkheid (2,1%), diarree (1,7%) en braken (1,3%).

Een onderbreking van de toediening als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 36,4% van de patiënten die werden behandeld met Onureg. Bijwerkingen waardoor de toediening moest worden onderbroken, omvatten neutropenie (19,9%), trombocytopenie (8,5%), misselijkheid (5,5%), diarree (4,2%), braken (3,8%), pneumonie (3,4%)¹, leukopenie (2,5%), febriele neutropenie (2,1%) en abdominale pijn (2,1%)⁴.

Dosisverlagingen als gevolg van een periode met een bijwerking kwamen voor bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Onureg. Bijwerkingen waarvoor een dosisverlaging noodzakelijk was, omvatten neutropenie (5,5%), diarree (3,4%), trombocytopenie (1,7%) en misselijkheid (1,7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de frequentie categorie weer van bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met Onureg en na het in de handel brengen. In totaal werden 236 patiënten behandeld met Onureg in de belangrijkste fase 3-studie. De mediane behandelingsduur was 11,6 maanden (bereik: 0,5 tot 74,3 maanden) in de Onureg-groep.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen worden in de tabel hieronder vermeld volgens de hoogste frequentie die werd waargenomen.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met AML die een onderhoudstherapie met Onureg kregen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden ^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Pneumonie^{1, 6} Ademhalingsweginfectie² <u>Vaak</u> Sepsis Griep Urineweginfectie³ Bronchitis Rhinitis <u>Soms</u> Neutropenische sepsis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>Niet bekend</u> Differentiatiesyndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Neutropenie Trombocytopenie⁶ Febriele neutropenie⁶ Leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	<u>Vaak</u> Angst

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Misselijkheid Braken Diarree Constipatie Abdominale pijn ⁴
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Artralgie Rugpijn Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid/asthenie ⁵
Onderzoeken	<u>Vaak</u> Gewicht verlaagd

^a Alle bijwerkingen met een frequentie van ten minste 5,0% van de patiënten in de Onureg-groep en een frequentie van ten minste 2,0% hoger dan in de placebogroep.

¹ Gegroepeerde termen omvatten pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, longinfectie, Pneumocystis jiroveci-pneumonie, atypische pneumonie, bacteriële pneumonie en pneumonie door schimmels.

² Gegroepeerde termen omvatten bovenste-luchtweginfectie, ademhalingsweginfectie en luchtweginfectie viraal.

³ Gegroepeerde termen omvatten urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel, Escherichia urineweginfectie en cystitis.

⁴ Gegroepeerde termen omvatten abdominale pijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak en gastro-intestinale pijn.

⁵ Gegroepeerde termen omvatten vermoeidheid en asthenie.

⁶ Bijwerkingen waarvan ten minste één als levensbedreigend werd beschouwd (als de bijwerking leidde tot overlijden, wordt die vermeld met de gevallen van overlijden).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische toxiciteit

Ontstaan of verergering van neutropenie (41,1%), trombocytopenie (22,5%) of febriele neutropenie (11,4%) graad 3 of hoger waren vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Onureg. Het eerste optreden van neutropenie, trombocytopenie of febriele neutropenie graad 3 of 4 deed zich voor binnen de eerste 2 cycli bij respectievelijk 19,9%, 10,6% en 1,7% van de patiënten die werden behandeld met Onureg (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteiten waren de meest frequente bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Onureg. Misselijkheid (64,8%), braken (59,7%) en diarree (50,4%) werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met Onureg. Diarree graad 3 of hoger kwam voor bij 5,1% van de patiënten en braken en misselijkheid graad 3 of hoger kwamen voor bij respectievelijk 3,0% en 2,5% van de patiënten die werden behandeld met Onureg. Het eerste optreden van misselijkheid, braken of diarree graad 3 of 4 deed zich voor binnen de eerste 2 cycli bij respectievelijk 1,7%, 3,0% en 1,3% van de patiënten die werden behandeld met Onureg (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de patiënt met behulp van geschikte bloedtellingen worden gecontroleerd en moet, indien nodig, ondersteunende behandeling worden gegeven volgens de lokale aanbevelingen. Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met Onureg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetaboliëten, pyrimidineanalogen, ATC-code: L01BC07

Werkingsmechanisme

Azacitidine is een DNA-methyltransferaseremmer en epigenetische modifier. Na opname in de cellen en enzymatische biotransformatie tot nucleotidetrifosfaten wordt azacitidine geïncorporeerd in DNA en RNA. Incorporatie van azacitidine in het DNA van AML-cellen wijzigde de epigenetische routes via de remming van DNA-methyltransferasen en reductie van DNA-methylering. Dit leidde tot wijziging van genexpressie, waaronder herexpressie van genen die de tumoronderdrukking, immuunroutes, celcyclus en celdifferentiatie reguleren. Incorporatie van azacitidine in het RNA van AML-cellen leidde tot een remmend effect op RNA-methyltransferase, een reductie van RNA-methylering, een vermindering van RNA-stabiliteit en een afname van eiwitsynthese.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Onureg zijn bestudeerd in multicenter-, placebogecontroleerde fase 3-studie QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) met een dubbelblinde, gerandomiseerde opzet met parallelle groepen waarin een onderhoudstherapie met Onureg ten opzichte van placebo werd geëvalueerd bij AML-patiënten. Patiënten werden opgenomen met *de novo* AML, AML secundair aan een voorafgaande diagnose van myelodysplastische syndromen (MDS) of chronische myelomonocytaire leukemie (CMML). De patiënten waren ≥ 55 jaar oud en hadden een eerste complete remissie (CR) of complete remissie met onvolledig herstel van de bloedtelling (CRi) bereikt binnen 4 maanden (± 7 dagen) na een intensieve inductiechemotherapie met of zonder consolidatiebehandeling. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor HSCT op het moment van randomisatie, onder wie patiënten die geen transplantatiedonor hadden of die ervoor kozen om geen HSCT te ondergaan.

In beide behandelingsgroepen kregen de patiënten de optimale ondersteunende behandeling die de onderzoeker noodzakelijk achtte. De optimale ondersteunende behandeling omvatte, maar was niet beperkt tot, behandeling met transfusies met rode bloedcellen (RBC), transfusies met trombocyten, gebruik van een erytropoësestimulerend middel, antibioticum, antivirale therapie en/of antischimmeltherapie, G-CSF, therapie met een anti-emeticum en nutritionele ondersteuning.

Patiënten die een CR/CRi bereikten na voltooiing van een intensieve inductietherapie met of zonder consolidatiebehandeling, kregen 300 mg Onureg (n = 236) of placebo (n = 233) eenmaal daags toegediend op dag 1 tot en met 14 van elke cyclus van 28 dagen. In geval van recidief van de ziekte (5% tot 15% blasten in perifere bloed of beenmerg) werd, naar medisch oordeel, het doseringsschema verlengd tot 21 dagen van herhaalde behandelingscycli van 28 dagen. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie (meer dan 15% blasten waargenomen in perifere bloed of beenmerg) of tot het optreden van een onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 472 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met Onureg en die met placebo. De demografische gegevens en ziektekenmerken in de uitgangssituatie voor de patiëntenpopulatie met AML waren gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen, zoals vermeld in tabel 3. De mediane behandelingsduur was 11,6 maanden (bereik: 0,5 tot 74,3 maanden) voor de Onureg-groep *versus* 5,7 maanden (bereik: 0,7 tot 68,5 maanden) voor de placebogroep. Vanwege recidief van AML werd bij in totaal 51 patiënten (21%) die Onureg kregen en bij 40 patiënten (17%) die placebo kregen, het doseringsschema verlengd tot 300 mg per dag gedurende 21 dagen.

Van de 469 patiënten in de fase 3-studie die een behandeling kregen, was 61% (285/469) 65 jaar of ouder en was 11% (51/469) 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in de veiligheid of werkzaamheid van Onureg waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Tabel 3: Demografische gegevens en ziektegerelateerde kenmerken in de Ausgangssituatie in studie CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Leeftijd (jaar)		
Mediaan (min., max.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Leeftijdscategorie, n (%)		
< 65 jaar	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 jaar tot < 75 jaar	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 jaar	28 (11,8)	24 (10,3)
Geslacht, n (%)		
Man	118 (49,6)	127 (54,3)
Vrouw	120 (50,4)	107 (45,7)
Ras, n (%)		
Blank	216 (90,8)	197 (84,2)
Zwart of Afro-Amerikaans	2 (0,8)	6 (2,6)
Aziatisch	6 (2,5)	20 (8,5)
Overig	12 (5,0)	11 (4,7)
Niet verzameld of gemeld	2 (0,8)	0 (0)
ECOG-prestatiestatus, 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)
Cytogenetische risicostatus bij de diagnose, n (%)		
Intermediair risico ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Ongunstig risico ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Initiële classificatie van AML, n (%)		
AML met recidiverende genetische afwijkingen	39 (16,4)	46 (19,7)
AML met myelodysplasiegerelateerde veranderingen	49 (20,6)	42 (17,9)
Behandelingsgerelateerde myeloïde neoplasmata	2 (0,8)	0 (0)
AML niet verder gespecificeerd	148 (62,2)	145 (62,0)
Ontbreekt	0 (0)	1 (0,4)

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Type AML, n (%)		
Primair (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secundair	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD-status bij de randomisatie³, n (%)		
Negatief	133 (55,9)	111 (47,4)
Positief	103 (43,3)	116 (49,6)
Ontbreekt	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = acute myeloïde leukemie; MDS = myelodysplastisch syndroom; CMML = chronische myelomonocyttaire leukemie; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CR = morfologische complete remissie; CRi = morfologische CR met onvolledig herstel van de bloedtelling.

¹ Intermediair risico werd gedefinieerd als normale cytogenetica +8, t(9;11) of overig niet gedefinieerd.

² Ongunstig risico werd gedefinieerd als complex (≥ 3 afwijkingen): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - niet t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) of t(9;22). Bron voor intermediair en ongunstig risico: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³ De MRD-status in beenmerg werd gemeten tijdens de screeningperiode met behulp van een flowcytometrische analyse met een gevoeligheidsniveau van 0,1%.

De meeste patiënten in zowel de behandelingsgroep met Onureg (78%) als die met placebo (82%) kregen na inductietherapie een consolidatiebehandeling; in elke behandelingsgroep kreeg meer dan 90% van die patiënten na de inductietherapie 1 of 2 cycli van de consolidatiebehandeling (tabel 4).

Tabel 4: Consolidatiebehandeling in studie CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Kreeg na inductie een consolidatiebehandeling		
Ja, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cyclus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cycli, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cycli, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nee, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi-status bij de randomisatie		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Niet in CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Ontbreekt, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = complete remissie; CRi = morfologische CR met onvolledig herstel van de bloedtelling.

^a Deze patiënten hadden in de uitgangssituatie beenmerg met minder dan 5% blasten en zowel ANC $< 1 \times 10^9$ als trombocyten $< 100 \times 10^9$.

De werkzaamheid van Onureg bij volwassen patiënten met AML werd vastgesteld op basis van totale overleving (*overall survival*, OS) en recidiefvrije overleving (*relapse-free survival*, RFS).

De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van CC-486-AML-001 (ITT-populatie)

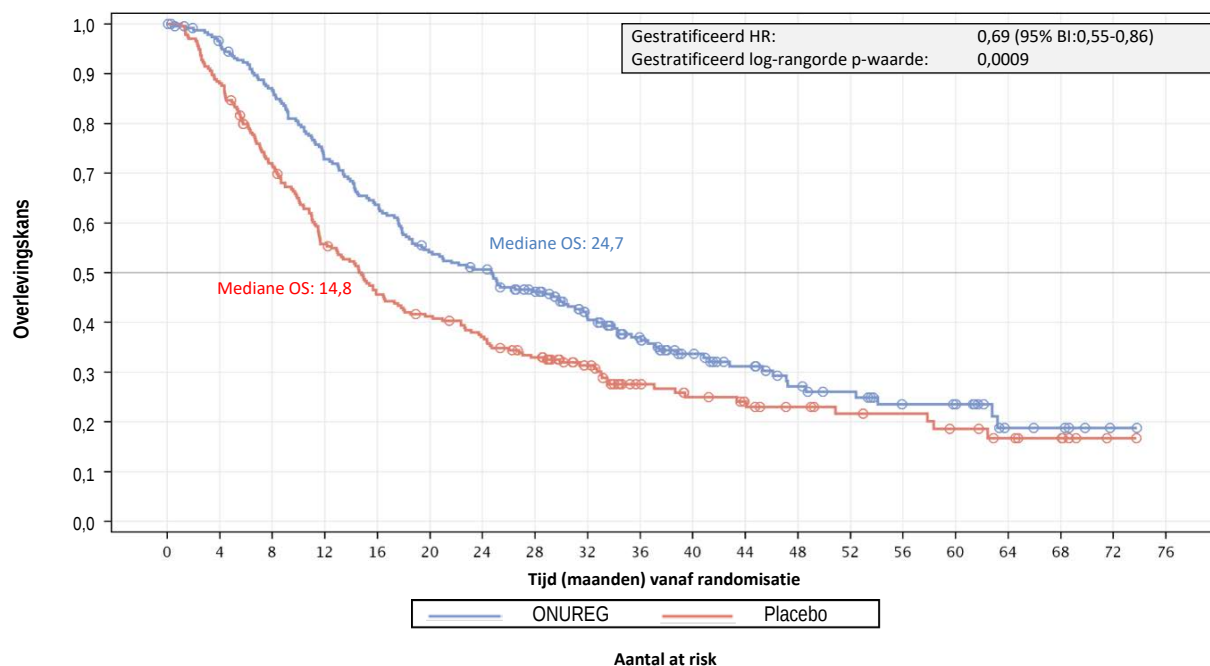
Eindpunten	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Totale overleving		
OS-voorvallen, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediane OS, maanden (95%-BI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Hazardratio (95%-BI) p-waarde	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Recidiefvrije overleving		
Voorvallen, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediane RFS, maanden (95%-BI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Hazardratio (95%-BI) p-waarde	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tijd tot recidief		
Recidief, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediane tijd tot recidief, maanden (95%-BI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tijd tot stopzetting van behandeling		
Behandeling stopgezet, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediane tijd tot stopzetting van behandeling, maanden (95%-BI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Behandeling stopgezet – recidief van ziekte, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval.

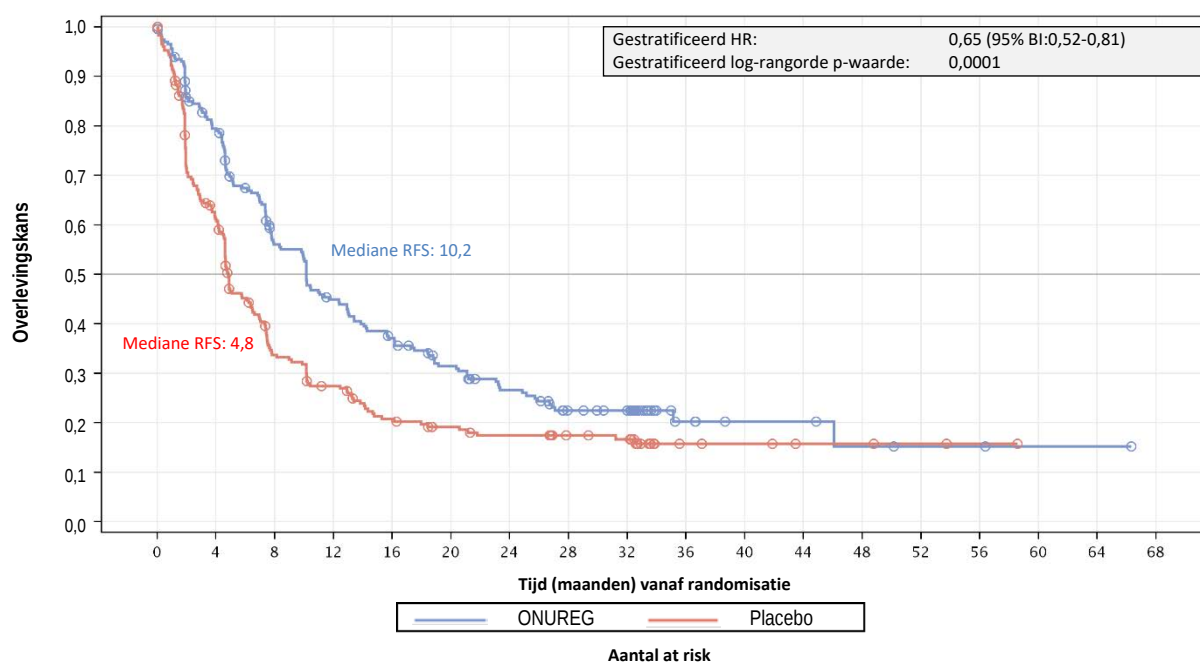
Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van OS en RFS duiden op een consistent behandelingseffect voor Onureg in alle demografische en ziektegerelateerde subgroepen, waaronder cytogenetisch risico in de uitgangssituatie, het aantal vooraf ontvangen consolidatiecycli en CR/CRi-status.

De Kaplan-Meier-curves geven de resultaten voor OS (zie figuur 1) en RFS (zie figuur 2) weer.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving: Onureg versus placebo (ITT-populatie)



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor recidiefvrije overleving: Onureg versus placebo (ITT-populatie)



Bij patiënten bij wie als gevolg van recidief van de ziekte het doseringsschema werd verlengd tot 300 mg gedurende 21 dagen, waren de mediane OS (22,8 maanden voor Onureg en 14,6 maanden voor placebo) en mediane RFS (7,4 maanden voor Onureg en 4,6 maanden voor placebo) vergelijkbaar met de algemene studieresultaten.

Onureg vertoonde een gunstig behandelingseffect voor OS vergeleken met placebo bij patiënten die zowel positief als negatief waren voor minimale restziekte (*minimal residual disease*, MRD). Het

behandelingseffect voor OS was duidelijker bij MRD-positieve patiënten (HR = 0,69; 95%-BI: 0,51; 0,93) dan bij MRD-negatieve patiënten (HR = 0,81; 95%-BI: 0,59; 1,12).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Health-related quality of life, HRQoL)

De HRQoL werd beoordeeld met behulp van de *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* (FACIT-vermoeidheidsschaal), de *Five dimensions three levels* (EQ-5D-3L) *health utility index* en de visueel analoge schaal (VAS). In de uitgangssituatie hadden patiënten een geringe mate van vermoeidheid en een goed niveau voor HRQoL die in het algemeen vergelijkbaar waren met die van de algemene populatie met een vergelijkbare leeftijd. Dit niveau van HRQoL bleef met Onureg in de loop van de tijd gehandhaafd, vergeleken met de uitgangssituatie en ook vergeleken met placebo. Zowel de tijd tot definitieve verslechtering als het aantal patiënten met klinisch betekenisvolle verslechtering bleken vergelijkbaar te zijn voor wie Onureg en placebo kreeg. In het algemeen duiden de bevindingen erop dat de HRQoL vergelijkbaar was voor de behandelingsgroep met Onureg en die met placebo, zonder klinisch betekenisvolle verslechtering in de loop van de tijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De blootstelling was in het algemeen lineair met dosisproportionele toenames van de systemische blootstelling; er werd een grote variabiliteit tussen patiënten waargenomen. De geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [%CV]) $C_{\max}$ - en AUC-waarden na orale toediening van een enkele dosis van 300 mg waren respectievelijk 145,1 ng/ml (63,7) en 241,6 ng.uur/ml (64,5). Meervoudige dosering bij het aanbevolen doseringsschema leidde niet tot accumulatie van het geneesmiddel. Azacitidine werd snel geabsorbeerd, met een mediane $T_{\max}$ van 1 uur na de dosis. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid in verhouding tot de subcutane (s.c.) toediening was ongeveer 11%.

Effect van voedsel

De invloed van voedsel op de blootstelling aan Onureg was minimaal. Daarom kan Onureg met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Na orale toediening was het geometrisch gemiddelde, schijnbare distributievolume 12,6 l/kg voor een persoon die 70 kg weegt. De binding van azacitidine aan plasma-eiwit bedroeg 6 tot 12%.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro* gegevens lijkt het metabolisme van azacitidine niet te worden gemedieerd door cytochroom-P450-iso-enzymen (CYP's). Azacitidine ondergaat spontane hydrolyse en deaminatie gemedieerd door cytidinedeaminase.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde, schijnbare klaring was 1.242 l/uur en de geometrisch gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 0,5 uur. Na intraveneuze toediening van ^{14}C -azacitidine aan 5 kankerpatiënten bedroeg de cumulatieve uitscheiding via de urine 85% van de radioactieve dosis. Van de toegediende radioactiviteit werd < 1% uitgescheiden in de feces over een periode van 3 dagen. De gemiddelde uitscheiding van radioactiviteit in de urine na subcutane toediening van ^{14}C -azacitidine was 50%. De hoeveelheid ongewijzigd azacitidine die in de urine werd teruggevonden in verhouding tot de dosis was < 2% na ofwel subcutane (s.c.) ofwel orale toediening. De uitscheiding in de feces werd niet gemeten na orale toediening.

Farmacodynamische effecten

Het epigenetische regulerende effect van azacitidine op de algemene afname van DNA-methylering in het bloed bleef gehandhaafd met langdurige blootstelling aan dagelijkse toediening van 300 mg

gedurende 14 of 21 dagen van een cyclus van 28 dagen bij myeloïde kankers, waaronder AML-patiënten in een fase 1/2-studie. Er werd een positieve correlatie waargenomen tussen de plasmablootstelling van azacitidine en het farmacodynamische effect van afname van de algemene DNA-methylering in bloed.

Speciale populaties

Ouderen

In een farmacokinetische populatieanalyse van 286 AML-patiënten had de leeftijd (46 tot 93 jaar) geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van Onureg. Daarom is een dosisaanpassing van Onureg niet noodzakelijk, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het is onwaarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis een klinisch relevante invloed heeft op de farmacokinetiek, omdat azacitidine spontane hydrolyse en deaminatie gemedieerd door cytidinedeaminase ondergaat. In een farmacokinetische populatieanalyse is vastgesteld dat ASAT (8 tot 155 E/l), ALAT (5 tot 185 E/l) en een lichte leverfunctiestoornis ($BIL \leq ULN$ en $ASAT > ULN$, of $BIL 1$ tot $1,5 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) geen klinisch betekenisvolle effecten hadden op de farmacokinetiek van azacitidine. De effecten van een matige tot ernstige leverfunctiestoornis ($BIL > 1,5 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) op de farmacokinetiek van azacitidine zijn niet bekend.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met kanker werd de farmacokinetiek van azacitidine vergeleken bij 6 patiënten met een normale nierfunctie ($CrCl > 80$ ml/min) en 6 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) na dagelijkse subcutane toediening (dag 1 tot en met 5) van $75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Bij een ernstige nierfunctiestoornis nam de blootstelling aan azacitidine toe met ongeveer 70% na een enkele subcutane toediening en met 41% na meervoudige subcutane toedieningen. Deze toename in blootstelling was niet gecorreleerd aan een toename van bijwerkingen.

In een farmacokinetische populatieanalyse na een dosis Onureg van 300 mg werd vastgesteld dat bij patiënten met een lichte ($CrCl: \geq 60$ tot < 90 ml/min), matige ($CrCl: \geq 30$ tot < 60 ml/min) en ernstige ($CrCl: < 30$ ml/min) nierfunctiestoornis de AUC van azacitidine in het plasma toenam met respectievelijk 19%, 25% en 38%. Het effect van een ernstige nierfunctiestoornis op Onureg was vergelijkbaar met de hierboven vermelde klinische studie naar nierfunctiestoornis met injecteerbaar azacitidine (toename van AUC met ~40%). De blootstelling aan azacitidine (AUC) is ongeveer 75% lager na orale toediening ten opzichte van de blootstelling die wordt bereikt na s.c. toediening; daarom wordt een toename van de blootstelling met ongeveer 40% na orale toediening nog steeds als veilig en verdraagbaar beschouwd. Bijgevolg wordt er geen dosisaanpassing van Onureg aanbevolen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis.

Ras/etnische afkomst

De effecten van ras/etnische afkomst op de farmacokinetiek van Onureg zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 14 dagen durende orale toxiciteitsstudie bij honden kwam mortaliteit voor bij doses van 8 en $16 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. De maximaal getolereerde dosis (*maximum tolerated dose*, MTD) was $4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Bij 1 of alle doses werden met beenmerghypoplasie gecorreleerde pancytopenie, lymfoïde depletie, dilatatie van klier/lumen en enkelvoudige celnecrose in slijmvliescrypten van de dunne en dikke darm en/of centrilobulaire hepatocellulaire vacuolisatie waargenomen. Bij de MTD waren deze bevindingen na 3 weken gedeeltelijk of volledig verdwenen. Na parenterale toedieningen van azacitidine met een vergelijkbaar dosisbereik werden bij knaagdieren, honden en apen mortaliteit en vergelijkbare toxiciteiten van doelorganen waargenomen. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met azacitidine.

Azacitidine induceert *in vitro* zowel genmutaties als chromosomale afwijkingen in bacteriële en zoogdiercelssystemen. De potentiële carcinogeniteit van azacitidine werd onderzocht bij muizen en ratten. Azacitidine veroorzaakte tumoren van het hematopoëtische systeem bij vrouwtjesmuizen, wanneer het 3 maal per week gedurende 52 weken intraperitoneaal werd toegediend. Een hogere incidentie van tumoren in het lymforeticulaire systeem, de longen, de borstklier en de huid werd gezien bij muizen die gedurende 50 weken via intraperitoneale toediening met azacitidine werden behandeld. In een tumorigeniteitsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van testiculaire tumoren gevonden.

Vroege embryotoxiciteitsonderzoeken bij muizen toonden een frequentie van 44% van intra-uterien embryonaal overlijden (toegenomen resorptie) na een enkele intraperitoneale injectie met azacitidine tijdens de organogenese. Bij muizen waaraan azacitidine was gegeven tijdens of vóór het sluiten van het harde gehemelte zijn afwijkingen in de ontwikkeling van de hersenen waargenomen. Bij ratten heeft azacitidine geen nadelige reacties veroorzaakt wanneer het voorafgaand aan de innesteling werd toegediend, maar het was duidelijk embryotoxisch wanneer het tijdens de organogenese werd gegeven. Tot de foetale afwijkingen tijdens de organogenese bij ratten behoren onder meer: afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel (exencefalie/encefalokèle), afwijkingen aan de ledematen (micromelie, klompvoet, syndactylie, oligodactylie) en andere afwijkingen (microftalmie, micrognathie, gastroschisis, oedeem en ribafwijkingen).

Toediening van azacitidine aan mannetjesmuizen voorafgaand aan paring met onbehandelde vrouwtjesmuizen resulteerde in een verminderde fertiliteit en verlies van jongen gedurende de daaropvolgende embryonale en postnatale ontwikkeling. De behandeling van mannetjesratten resulteerde in een lager gewicht van de testes en de epididymides, een lager aantal spermacellen, een lager percentage zwangerschappen, een toename van het aantal abnormale embryo's en een toename van het embryoverlies bij bevruchte vrouwtjes (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de tablet

Croscarmellose-natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)
Mannitol (E421)
Gesilicificeerde microkristallijne cellulose (E460, E551)

Tabletomhulling van Onureg 200 mg

Opadry II roze, dat het volgende bevat:
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Polyethyleenglycol/macrogol (E1521)
Triacetine (E1518)
Rood ijzeroxide (E172)

Tabletomhulling van Onureg 300 mg

Opadry II bruin, dat het volgende bevat:
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Polyethyleenglycol/macrogol (E1521)
Triacetine (E1518)

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium blisterverpakkingen van nylon (OPA)/polyvinylchloride (PVC) met doordrukbaar aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootte van 7 of 14 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Onureg is een cytotoxisch geneesmiddel. Als poeder van de filmomhulde tabletten in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Als het poeder in contact komt met de slijmvliezen, moet het gebied grondig met water worden gespoeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten

EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten

EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten
azacitidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg azacitidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

De tabletten niet delen, fijnmaken, oplossen of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: met voorzichtigheid hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Te vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1556/001 (verpakkingsgrootte van 7 filmomhulde tabletten)
EU/1/21/1556/002 (verpakkingsgrootte van 14 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Onureg 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten
azacitidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg azacitidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

De tabletten niet delen, fijnmaken, oplossen of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: met voorzichtigheid hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Te vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/21/1556/003 (verpakkingsgrootte van 7 filmomhulde tabletten)
EU/1/21/1556/004 (verpakkingsgrootte van 14 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onureg 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onureg 200 mg tabletten
azacitidine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onureg 300 mg tabletten
azacitidine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten

azacitidine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Onureg en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Onureg en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Onureg?

Onureg is een geneesmiddel tegen kanker dat deel uitmaakt van een groep geneesmiddelen die antimetaboliëten worden genoemd. Onureg bevat de werkzame stof azacitidine.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Onureg wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML). Dit is een vorm van kanker die uw beenmerg aantast en problemen kan veroorzaken met de aanmaak van normale bloedcellen.

Onureg wordt gebruikt om de ziekte onder controle te houden (remissie, wanneer de ziekte minder ernstig of niet actief is).

Hoe werkt Onureg?

Onureg werkt door de groei van kankercellen te voorkomen. Azacitidine, de werkzame stof in Onureg, werkt door de manier waarop de cel genen in- en uitschakelt, te veranderen. Het vermindert ook de aanmaak van nieuw genetisch materiaal (RNA en DNA). Door deze effecten wordt de groei van kankercellen bij leukemie vermoedelijk geblokkeerd.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over hoe Onureg werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bloedonderzoeken

Er wordt bloedonderzoek bij u gedaan voordat u begint met de behandeling met Onureg en tijdens de behandeling met Onureg om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft en ook of uw lever en nieren goed werken. Uw arts bepaalt hoe vaak bloedonderzoek bij u gedaan wordt.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Onureg een van de volgende verschijnselen krijgt:

- blauwe plekken of een bloeding - deze kunnen het gevolg zijn van een laag aantal bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd;
- koorts - die kan het gevolg zijn van een infectie omdat u een laag aantal witte bloedcellen heeft, wat levensbedreigend kan zijn;
- diarree, overgeven of misselijkheid.

Azacitidine kan een ernstige immuunreactie veroorzaken die ‘differentiatiesyndroom’ wordt genoemd (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen, de behandeling moet onderbreken of de behandeling met Onureg volledig moet stopzetten. Het is mogelijk dat uw arts andere geneesmiddelen voorschrijft om te helpen deze verschijnselen onder controle te brengen (zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in?’).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Onureg wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Onureg nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. De reden is dat Onureg invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook is het mogelijk dat sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van Onureg.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Mannen mogen geen kind verwekken terwijl zij met Onureg worden behandeld.

Zwangerschap

Neem Onureg niet in tijdens de zwangerschap, omdat dit schadelijk kan zijn voor uw baby. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u tijdens de behandeling zwanger wordt.

Anticonceptie

Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Onureg en tot 6 maanden nadat u bent gestopt met de behandeling met Onureg. Mannen moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Onureg en tot 3 maanden nadat ze zijn gestopt met de behandeling met Onureg.

Uw arts zal met u bespreken welke anticonceptiemethode het meest geschikt is voor u.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Onureg, aangezien dit schadelijk kan zijn voor uw kind (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Vruchtbaarheid

Onureg kan uw vermogen om een kind te krijgen, aantasten. Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines of gereedschap

Het is mogelijk dat u zich moe of zwak voelt of dat u problemen met uw concentratievermogen heeft. Als dat bij u het geval is of als u andere bijwerkingen heeft, mag u geen voertuig besturen en geen machines of gereedschap gebruiken.

Onureg bevat lactose

Onureg bevat lactosemonohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Onureg bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosis is eenmaal daags 300 mg, via de mond ingenomen.
- Het is mogelijk dat uw arts uw dosis verlaagt tot 200 mg eenmaal daags in geval van bijwerkingen.

Onureg wordt gegeven in behandelingscycli van 28 dagen.

- Gedurende de eerste 14 dagen van elke cyclus van 28 dagen neemt u Onureg elke dag in.
- Daarna volgt tijdens de rest van de cyclus een behandelingsvrije periode van 14 dagen.

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Onureg u moet innemen. Het is mogelijk dat de arts beslist om:

- in elke behandelingscyclus uw behandeling na 14 dagen te verlengen
- uw dosis te verlagen of uw behandeling tijdelijk stop te zetten
- uw behandeling te verkorten tot 7 dagen.

Neem dit middel altijd in zoals uw arts dat heeft voorgeschreven.

Uw arts zal u een geneesmiddel geven dat misselijkheid en overgeven helpt te verminderen. Gedurende uw eerste en tweede behandelingscyclus neemt u dat geneesmiddel 30 minuten vóór elke Onureg-tablet in. Uw arts zal u vertellen om dat andere geneesmiddel langer in te nemen als dat voor u nodig is.

Inname van dit geneesmiddel

- Neem Onureg eenmaal per dag in, elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een vol glas water.
- Zorg ervoor dat u de juiste dosis inneemt; u mag de tabletten niet breken, fijnmaken, oplossen of kauwen.
- U kunt het geneesmiddel met voedsel of tussen de maaltijden innemen.

Als u na inname van een tablet moet overgeven, mag u diezelfde dag niet nog een dosis innemen. Wacht in plaats daarvan tot de volgende dag en neem dan uw volgende, geplande dosis in. Neem geen twee doses op dezelfde dag in.

Als poeder van een gebroken tablet in aanraking komt met uw huid, was de huid dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Als het poeder in uw ogen, neus of mond terechtkomt, spoel het gebied dan grondig met water.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem, indien mogelijk, de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om Onureg in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem dan op dezelfde dag uw gebruikelijke dosis in zodra u eraan denkt en neem uw volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten of overgegeven tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij uw arts u zegt om dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Onureg een van de volgende verschijnselen krijgt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- blauwe plekken of een bloeding - deze kunnen het gevolg zijn van een laag aantal bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd;
- koorts - die kan het gevolg zijn van een infectie omdat u een laag aantal witte bloedcellen heeft, wat levensbedreigend kan zijn;
- diarree, overgeven of misselijkheid.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- verstopping
- buikpijn
- infecties van de neus, bijholten en keel
- infectie van de longen
- gevoel van vermoeidheid of zwakte
- verlies van eetlust
- pijn die verschillende delen van het lichaam treft - dit kan variëren van een scherpe pijn tot een doffe pijn
- stijve gewrichten
- rugpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een door bacteriën veroorzaakte bloedinfectie (sepsis) - dit kan het gevolg zijn van een laag aantal witte bloedcellen in uw bloed
- griep
- infectie van de urinewegen
- hooikoorts
- angst
- gewichtsverlies.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige immuunreactie (differentiatiesyndroom) die koorts, hoesten, kortademigheid, huiduitslag, verminderde urine, lage bloeddruk (hypotensie), zwelling van de armen of benen en snelle gewichtstoename kan veroorzaken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is azacitidine. Elke filmomhulde tablet bevat ofwel 200 mg ofwel 300 mg azacitidine.
- De andere stoffen in dit middel zijn croscarmellose-natrium (E468), magnesiumstearaat (E572), mannitol (E421) en gesilicificeerde microkristallijne cellulose (E460, E551).
- De omhulling (Opadry II roze) van de 200 mg tablet bevat: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, polyethyleenglycol/macrogol (E1521), triacetine (E1518) en rood ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 'Onureg bevat lactose en natrium'.
- De omhulling (Opadry II bruin) van de 300 mg tablet bevat: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), lactosemonohydraat, polyethyleenglycol/macrogol (E1521), triacetine (E1518), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 'Onureg bevat lactose en natrium'.

Hoe ziet Onureg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Onureg 200 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze en ovaalvormig, bedrukt met '200' aan één zijde en 'ONU' aan de andere zijde.

Onureg 300 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn bruin en ovaalvormig, bedrukt met '300' aan één zijde en 'ONU' aan de andere zijde.

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van aluminiumfolie.

Elke verpakking bevat ofwel 7 ofwel 14 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@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 ehf.
Sími: + 354 535 7000
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.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.