

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter
Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg azacitidin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3,61 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg azacitidin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5,42 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, oval, filmdrasjert tablett, 17,0 x 7,6 mm, merket med «200» på den ene siden og «ONU» på den andre siden.

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter

Brun, oval, filmdrasjert tablett, 19,0 x 9,0 mm, merket med «300» på den ene siden og «ONU» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Onureg er indisert som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML), som har oppnådd komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig blodverdirestitusjon (CRi) etter induksjonsbehandling med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater for, inkl. de som ikke velger å gå videre til, hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Onureg bør initieres og overvåkes under oppsyn av en lege med erfaring innen bruk av kjemoterapeutiske midler.

Pasienter skal behandles med et antiemetika 30 minutter før hver dose med Onureg de første 2 behandlingssyklusene. Profylaksebehandling med antiemetika kan utelates etter 2 sykluser hvis det ikke har oppstått kvalme og oppkast (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg azacitidin oralt én gang daglig. Hver gjentatte syklus består av en behandlingsperiode på 14 dager etterfulgt av en behandlingsfri periode på 14 dager (28-dagers behandlingssyklus).

Behandling med Onureg bør fortsettes inntil det ikke er observert mer enn 15 % blaster i perifert blod eller benmarg eller til uakseptabel toksisitet (se veiledning i doseringsplanen for tilbakefall).

Onureg bør ikke brukes vekselvis med injiserbar azacitidin på grunn av forskjeller i eksponering, dose og behandlingsplan. Helsepersonell anbefales å dobbeltsjekke navn på legemiddel, dose og administrasjonsvei.

Laboratorieprøver

Fullstendig blodtelling skal utføres før behandlingen innledes. Overvåking av fullstendig blodtelling anbefales i tillegg hver andre uke de første 2 syklusene (56 dager), hver andre uke de neste 2 syklusene etter dosejustering, og deretter månedlig før oppstart av påfølgende behandlingssykluser (se pkt. 4.4).

Dosejustering for tilbakefall av AML

En forlengelse av doseringsplanen fra 14 til 21 dager med gjentakende 28-dagers sykluser bør vurderes i tilfelle av tilbakefall med 5 % til 15 % blaster i perifert blod og benmarg, i forbindelse med en klinisk vurdering. Dosering bør ikke overstige 21 dager i løpet av en periode på 28-dager. Onureg bør seponeres dersom det observeres mer enn 15 % blaster i enten perifert blod eller benmarg, eller etter legens vurdering.

Dosejustering ved bivirkninger

Retningslinjer for dosejustering av hematologisk- og ikke-hematologiske bivirkninger er anbefalt basert på kliniske og laboratoriefunn (se tabell 1).

Tabell 1: Dosejusteringer ved hematologiske- og ikke-hematologiske bivirkninger

Kriterier*	Anbefalte tiltak
Grad 4 nøyтроpeni eller Grad 3 nøyтроpeni med feber	<u>Første tilfelle</u> • Avbryt Onureg. Fortsett behandlingssyklusen med samme dose når nøyтроfiltallet er tilbake til grad 2 eller lavere. • Bruk støttende behandling slik som granulocyt-kolonistimulerende faktor (GCSF), som klinisk indisert (se pkt. 4.4).
	<u>Forekomst i 2 sammenhengende sykluser</u> • Avbryt Onureg. Fortsett behandlingssyklusen med en redusert dose på 200 mg etter at nøyтроfiltallet er tilbake til grad 2 eller lavere. • Hvis en pasient fortsatt opplever toksisitet etter dosereduksjon, reduser behandlingsslengden med 7 dager. • Onureg seponeres hvis toksisitet fortsetter eller oppstår på nytt etter reduksjon i dose og behandlingsslengde. • Bruk støttende behandling som GCSF som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Kriterier*	Anbefalte tiltak
Grad 4 trombocytopeni eller Grad 3 trombocytopeni med blødning	<u>Første tilfelle</u> • Avbryt Onureg. Fortsett behandlingssyklusen med samme dose når platetallet er tilbake til grad 2 eller lavere. <u>Forekomst i 2 sammenhengende sykluser</u> • Avbryt Onureg. Fortsett behandlingssyklus med en redusert dose på 200 mg etter at platetallet er tilbake til grad 2 eller lavere. • Hvis en pasient fortsatt opplever toksisitet etter dosereduksjon, reduser behandlingsslengden med 7 dager. • Onureg seponeres hvis toksisitet fortsetter eller oppstår på nytt etter reduksjon i dose og behandlingsslengde.
Grad 3 eller høyere kvalme, oppkast eller diaré	• Avbryt Onureg. Fortsett behandlingssyklusen med samme dose når toksisitet er gått tilbake til grad 1 eller lavere. • Bruk støttende behandling slik som behandling med antiemetika og behandling av diaré ved første tegn på symptomer (se pkt. 4.4). • Dersom hendelsen oppstår på nytt, avbryt dose til symptomene er gått tilbake til grad 1 eller lavere og reduser dosen til 200 mg. • Dersom en pasient fortsatt opplever toksisitet etter dosereduksjon, reduser behandlingsslengden med 7 dager. • Onureg seponeres hvis toksisitet fortsetter eller oppstår på nytt etter reduksjon i dose og behandlingsslengde.
Andre grad 3 eller høyere ikke-hematologiske hendelser	• Avbryt Onureg og gi medisinsk støtte i samsvar med lokale anbefalinger. Fortsett behandlingssyklus med samme dose når toksisitet er gått tilbake til grad 1 eller lavere. • Hvis toksisitet oppstår på nytt, avbryt Onureg til symptomene er gått tilbake til grad 1 eller lavere og reduser dose til 200 mg. • Hvis en pasient fortsatt opplever toksisitet etter dosereduksjon, reduser behandlingsslengden med 7 dager. • Onureg seponeres hvis toksisitet fortsetter eller oppstår på nytt etter reduksjon i dose og behandlingsslengde.

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

Glemt eller forsinket dose

Dersom en dose med Onureg glemmes, eller ikke tas til vanlig tid, skal dosen tas så fort som mulig på samme dag. Den neste dosen skal deretter tas til normal tid den påfølgende dagen. To doser skal ikke tas på samme dag.

Dersom en dose kastes opp, skal det ikke tas en dose til på samme dag. Gå i stedet tilbake til det normale doseringstidspunktet den påfølgende dagen.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Onureg kan administreres til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten justering av startdosen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin (BIL) $\leq$ øvre grense av normal (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, eller BIL 1 til 1,5 x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Pasienter med moderat (BIL $>$ 1,5 til 3 x ULN) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (BIL $>$ 3 x ULN) bør overvåkes hyppigere for bivirkninger og egnet dosejustering skal gjennomføres (se tabell 1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Onureg hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

Administrasjonsmåte

Onureg er til oral bruk.

Onureg kan tas med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele med ett glass vann til omtrent samme tid hver dag. De skal ikke deles, knuses, løses opp eller tygges (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet

Behandling med Onureg er assosiert med nøytropeni, trombocytopeni, febril nøytropeni (se pkt. 4.8 for hyppighet). Avbrytelse, reduksjon eller seponering av Onureg kan være nødvendig for å håndtere hematologiske toksisiteter. Pasienter bør rådes til å umiddelbart rapportere febrile episoder. Pasienter med lave platetall skal rådes å rapportere tidlige tegn eller symptomer på blødning. Støttebehandling med for eksempel antibiotika og/eller antipyretika for behandling av infeksjon/feber og GCSF for nøytropeni bør gis basert på individuelle pasientkarakteristika, respons på behandling og i samsvar med nåværende kliniske retningslinjer (se pkt. 4.2 tabell 1).

Komplett blodtelling bør utføres før oppstart av behandling. Overvåking av komplett blodtelling er også anbefalt hver 2. uke for de første 2 syklusene (56 dager), hver 2. uke for de neste 2 syklusene etter dosejustering, og deretter månedlig før oppstart av etterfølgende behandlingssykluser.

Pasienter med moderat (BIL $>$ 1,5 til 3 x ULN) og alvorlig nedatt leverfunksjon (BIL $>$ 3 x ULN) bør overvåkes oftere for bivirkninger og hensiktsmessige dosejusteringer bør gjøres (se pkt. 4.2 Tabell 1).

Differensieringssyndrom

Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert hos pasienter som har fått azacitidin oralt. Differensieringssyndrom kan være dødelig, og symptomer og kliniske funn inkluderer respirasjonsvansker, lungeinfiltrater, feber, utslett, lungeødem, perifert ødem, rask vektøkning, pleuraeffusjoner, perikardeffusjoner, hypotensjon og renal dysfunksjon (se pkt. 4.8). Behandling med høydose intravenøse kortikosteroider og hemodynamisk overvåking bør overveies ved første forekomst av symptomer eller tegn på differensieringssyndrom. Midlertidig seponering av oralt administrert azacitidin bør vurderes til symptomene er gått tilbake, og forsiktighet anbefales hvis behandlingen gjenopptas.

Gastrointestinal toksisitet

Gastrointestinale toksisiteter var de hyppigst forekommende bivirkningene hos pasienter behandlet med Onureg (se pkt. 4.8). Pasienter skal behandles profylaktisk med antiemetika de første 2 syklusene av behandling med Onureg. Diaré skal behandles straks symptomer oppstår. Avbrytelse, reduksjon eller seponering av Onureg kan være nødvendig for å behandle gastrointestinale toksisiteter (se pkt. 4.2).

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling. Menn skal bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling (se pkt. 4.6).

Laktoseintoleranse

Onureg inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Onureg inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier med azacitidin er blitt utført.

Forsiktighet utvises og overvåkning anbefales ved samtidig administrering med andre antineoplastiske legemidler ettersom en antagonistisk, additiv eller synergistisk farmakodynamisk effekt ikke kan utelukkes. Disse effektene kan være avhengig av dose, sekvens og plan for administrering.

Eksponering av Onureg var minimalt påvirket ved samtidig administrasjon av en protonpumpehemmer (omeprazol). Dosejustering er derfor ikke nødvendig når Onureg administreres sammen med protonpumpehemmere eller andre pH-modifiserende midler.

En *in vitro* studie med azacitidin med humane leverfraksjoner indikerte at azacitidin ikke ble metabolisert av cytokrom P450 isoformer (CYP-er). Interaksjoner med CYP indukere eller hemmere anses derfor usannsynlig (se pkt. 5.2).

Klinisk relevante hemmende eller induserende effekter av azacitidin på metabolismen av cytokrom P450 substrater er usannsynlige (se pkt. 5.2). Ingen kliniske relevante legemiddelinteraksjoner forventes ved samtidig administrering av Onureg med substrater for P-glykoprotein (P-gp), brystkreft resistensprotein (BCRP), organiske aniontransportører (OAT) OAT1 og OAT3, organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) OATP1B1 og OATP1B3, eller organisk kationtransportør (OCT) OCT2.

Azacitidin er ikke et substrat for P-gp og den forventes derfor ikke å påvirke P-gp induserende eller hemmende midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandlingen. Menn bør rådes til å ikke gjøre en kvinne gravid under behandling, og skal bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av Onureg hos gravide kvinner. Studier på mus og rotter har vist reproduksjon- og utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen av Onureg er azacitidin ikke anbefalt under graviditet (spesielt under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig) og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Fordelene ved behandling skal veies mot den mulige risikoen for fosteret i hvert individuelle tilfelle. Dersom en pasient eller partner blir gravid under behandling med Onureg, skal pasienten informeres om den potensielle risikoen som fosteret utsettes for.

Amming

Det er ukjent om azacitidin eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de potensielt alvorlige bivirkningene hos det ammende barnet er amming kontraindisert under behandling med Onureg (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data om virkningen av azacitidin på fertilitet hos mennesker. Hos hanndyr er bivirkninger av azacitidin på fertilitet blitt dokumentert. (se pkt. 5.3). Pasienter som ønsker å unnfange et barn skal rådes til å søke reproduksjonsrådgivning og kryokonservering av enten egg eller sædceller før oppstart av behandling med Onureg.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onureg har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er rapportert ved bruk av Onureg. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet når man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er kvalme (64,8 %), oppkast (59,7 %), diaré (50,4 %), nøytropeni (44,5 %), fatigue/asteni (44,1 %) ⁵, forstoppelse (38,6 %), trombocytopeni (33,5 %), abdominale smerter (21,6 %) ⁴, luftveisinfeksjoner (17 %) ², artralgi (13,6 %), nedsatt appetitt (12,7 %), febril nøytropeni (11,9 %), rygg smerter (11,9 %), leukopeni (10,6 %), smerte i ekstremitetene (10,6 %) og pneumoni (10,2 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 16,1 % av pasienter som fikk Onureg. De vanligste alvorlige bivirkningene er febril nøytropeni (6,8 %) og pneumoni (5,1 %) ¹.

Permanent seponering av Onureg på grunn av bivirkninger forekom hos 6,8 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering er kvalme (2,1 %), diaré (1,7 %), og oppkast (1,3 %).

Doseavbrudd på grunn av en bivirkning forekom hos 36,4 % av pasientene som fikk Onureg. Bivirkninger som krever doseavbrudd inkluderer nøytropeni (19,9 %), trombocytopeni (8,5 %), kvalme (5,5 %), diaré (4,2 %), oppkast (3,8 %), pneumoni (3,4 %) ¹, leukopeni (2,5 %), febril nøytropeni (2,1 %) og abdominale smerter (2,1 %) ⁴.

Dosereduksjoner grunnet en periode med bivirkninger forekom hos 14 % av pasienter som fikk Onureg. Bivirkninger som krevde dosereduksjon inkluderte nøytropeni (5,5 %), diaré (3,4 %), trombocytopeni (1,7 %) og kvalme (1,7 %).

Bivirkningstabell

Tabell 2 presenterer frekvensen av bivirkninger under kliniske studier med Onureg og ved bruk etter markedsføring. Et totalt antall av 236 pasienter fikk Onureg i den pivotale fase 3-studien. Median behandlingsvarigheten var 11,6 måneder (variasjon: 0,5 til 74,3 måneder) i Onureg-armen.

Frekvensene for hver bivirkning defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er presentert i tabellen nedenfor etter høyeste frekvens observert.

Tabell 2: Bivirkninger i AML pasienter som fikk Onureg vedlikeholdsbehandling

Organklassesytem	Alle grader ^a frekvenser
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni ^{1, 6} Luftveisinfeksjon ² <u>Vanlige</u> Sepsis Influenza Urinveisinfeksjon ³ Bronkitt Rhinit <u>Mindre vanlige</u> Nøytropen sepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Ikke kjent</u> Differensieringssyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni Trombocytopeni ⁶ Febril nøytropeni ⁶ Leukopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> Angst
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Kvalme Oppkast Diaré Forstoppelse Abdominale smerter ⁴
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Artralgi Ryggsmerter Smerter i ekstremitetene

Organklasser	Alle grader ^a frekvenser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue/asteni ⁵
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Vekttap

^a Alle bivirkninger med minst 5,0 % av pasientene i Onureg-armen og minst 2,0 % høyere frekvens enn i placebo-armen.

¹ Grupperte termer inkluderer pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, lungeinfeksjon, pneumocystis jirovecii pneumoni, atypisk pneumoni, bakteriell pneumoni og fungal pneumoni.

² Grupperte termer inkluderer øvre luftveisinfeksjon, luftveisinfeksjon, og viral luftveisinfeksjon.

³ Grupperte termer inkluderer urinveisinfeksjon, bakteriell urinveisinfeksjon, Escherichia urinveisinfeksjon, og cystitt.

⁴ Grupperte termer inkluderer abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, abdominalt ubehag, og gastrointestinal smerte.

⁵ Grupperte termer inkluderer fatigue og asteni

⁶ Bivirkninger der minst ett av dem anses som livstruende (dersom utfallet av reaksjonen var død, er den inkludert med dødsfallene).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologisk toksisitet

Ny eller forverret grad 3 eller høyere nøytropeni (41,1 %), trombocytopeni (22,5 %), eller febril nøytropeni (11,4 %) var bivirkninger som ble rapportert hyppig hos pasienter behandlet med Onureg. Den første hendelsen med grad 3 eller 4 nøytropeni, trombocytopeni, eller febril nøytropeni forekom innen de første 2 syklusene hos henholdsvis 19,9 %, 10,6 % og 1,7 %, av pasientene behandlet med Onureg (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal toksisitet

Gastrointestinale toksisiteter var de hyppigste bivirkningene hos pasienter behandlet med Onureg. Kvalme (64,8 %), oppkast (59,7 %), og diaré (50,4 %) ble rapportert hos pasienter behandlet med Onureg. Grad 3 eller høyere diaré oppsto hos 5,1 % av pasienter og grad 3 eller høyere oppkast og kvalme oppsto hos henholdsvis 3,0 % og 2,5 %, av pasientene behandlet med Onureg. Den første hendelsen av grad 3 eller 4 kvalme, oppkast eller diaré oppsto innen de første 2 syklusene hos henholdsvis 1,7 %, 3,0 % og 1,3 %, av pasientene behandlet med Onureg (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfelle av overdosering bør pasienten overvåkes med passende blodtelling og bør gis støttebehandling etter behov i henhold til lokale retningslinjer. Det finnes ingen kjent motgift mot overdosering av Onureg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger; ATC-kode: L01BC07

Virkningsmekanisme

Azacitidin er en DNA-metyltransferasehemmer og epigenetisk modifikator. Azacitidin inkorporeres i DNA og RNA etter cellulært opptak og enzymatisk biotransformasjon til nukleotidtrifosfater. Inkorporering av azacitidin i DNA av AML-celler endret epigenetiske veier gjennom hemming av DNA-metyltransferaser, og reduksjon av DNA-metylering. Dette fører til endring i genekspressjon, inkl. re-ekspressjon av gener som regulerer tumorundertrykkelse, immunveier, celledyklus, og celledifferensiering. Inkorporering av azacitidin i RNA av AML-celler hemmet RNA-metyltransferase, reduserte RNA-styrt metylering og reduserte RNA-stabilitet og proteinsyntese.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Onureg ble undersøkt i QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), en multisenter, placebokontrollert, fase 3-studie med et dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppedesign som vurderte Onureg versus placebo som vedlikeholdsbehandling hos AML-pasienter. Pasientene med *de novo* AML, AML sekundært til tidligere diagnose med myelodysplastiske syndromer (MDS), eller kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML) ble inkludert. Pasientene var ≥ 55 år og hadde oppnådd første komplette remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig blodverdirestitusjon (CRi) innen 4 måneder (± 7 dager) etter intensiv induksjonskemoterapi med eller uten konsolideringsbehandling. Pasientene var ikke egnet for HSCT ved tidspunktet for randomisering, som inkluderte pasienter som ikke hadde en transplantasjonsdonor, eller som valgte å ikke fortsette til HSCT.

Pasienter i begge behandlingsarmene fikk den beste støttende behandlingen ansett som nødvendig av utprøver. Den beste støttende behandling inkluderte, men var ikke begrenset til, behandling med transfusjon av røde blodceller (RBC), transfusjon av blodplater, bruk av erytropoiesestimulerende legemiddel, antibiotika, antiviral og/eller antimykotisk behandling, GCSF, antiemetisk behandling og ernæringsstøtte.

Pasienter som oppnådde CR/CRi etter intensiv induksjonsterapi med eller uten konsolidering fikk Onureg 300 mg (n=236) eller placebo (n=233) én gang daglig på dag 1 til og med 14 av hver 28-dagers behandlingssyklus. Ved tilbakefall av sykdom (5 % til 15 % blaster i perifert blod eller benmarg), ble doseringsplanen utvidet til 21 dager av gjentakende 28-dagers behandlingssykluser basert på medisinsk skjønn. Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon (mer enn 15 % blaster ble observert i perifert blod eller benmarg) eller frem til uakseptabel toksisitet.

Totalt 472 pasienter ble randomisert 1:1 mellom Onureg- og placebo behandlingsarmene. Demografiske og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline for AML-pasientpopulasjonen ble balansert mellom behandlingsarmene som vist i tabell 3. Median behandlingsvarighet var 11,6 måneder (område: 0,5 til 74,3 måneder) for Onureg armen *versus* 5,7 måneder (område: 0,7 til 68,5 måneder) for placeboarmen. Totalt 51 pasienter (21 %) som fikk Onureg og 40 pasienter (17 %) som fikk placebo fikk forlenget sin doseringsplan til 300 mg daglig i 21 dager på grunn av AML tilbakefall.

Av 469 pasienter i fase 3 studien som fikk behandling, var 61 % (285/469) 65 år eller eldre, og 11 % (51/469) var 75 år eller eldre. Det ble ikke observert forskjeller i sikkerhet eller effekt av Onureg mellom disse pasientene og yngre pasienter.

Tabell 3: Demografier og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline i studie CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Alder (år)		
Median (min, maks)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Alderskategori, n (%)		
< 65 år	66 (27,7)	68,0 (29,1)
≥ 65 år til < 75 år	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 år	28 (11,8)	24 (10,3)
Kjønn, n (%)		
Mann	118 (49,6)	127 (54,3)
Kvinne	120 (50,4)	107 (45,7)
Etnisitet, n (%)		
Hvit	216 (90,8)	197 (84,2)
Mørkhudet av afrikansk opprinnelse eller afroamerikansk	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiatisk	6 (2,5)	20 (8,5)
Andre	12 (5,0)	11 (4,7)
Ikke innsamlet eller rapportert	2 (0,8)	0 (0)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Cytogenetisk risikostatus ved diagnose, n (%)		
Middels risiko ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Liten risiko ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Initial AML-klassifisering, n (%)		
AML med tilbakevendende genetiske abnormaliteter	39 (16,4)	46 (19,7)
AML med myelodysplasirelaterte forandringer	49 (20,6)	42 (17,9)
Behandlingsrelaterte myeloide neoplasmer	2 (0,8)	0 (0)
AML ikke ellers spesifisert	148 (62,2)	145 (62,0)
Manglende	0 (0)	1 (0,4)
Type AML, n (%)		
Primær (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundær	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD status ved randomisering³, n (%)		
Negativ	133 (55,9)	111 (47,4)
Positiv	103 (43,3)	116 (49,6)
Manglende	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akutt myelogen leukemi, MDS = myelodysplastisk syndrom, CMML = kronisk myelomonocytisk leukemi, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CR = morfologisk komplett remisjon, CRi = morfologisk CR med ufullstendig blodverdirestitusjon

¹ Middels risiko var definert som normal cytogenetikk +8, t(9:11), eller annet udefinert.

² Liten risiko var definert som kompleks (≥ 3 abnormaliteter): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); eller t(9;22). Kilde til middels og liten risiko: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³ MRD-status i benmarg var målt under screeningsperioden ved hjelp av flowcytometrisk analyse med et sensitivitetsnivå på 0,1 %.

De fleste pasientene fikk konsoliderende behandling etter induksjonsbehandling i både Onureg- (78 %) og placeboarmen (82 %). Mer enn 90 % av disse pasientene i hver behandlingsarm fikk 1 eller 2 sykluser med konsolideringsbehandling etter induksjonsbehandling. (tabell 4).

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

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Fikk konsolideringsbehandling etter induksjon		
Ja, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 syklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 sykluser, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 sykluser, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
No, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi status ved randomisering		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ikke i CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Manglende, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = Komplet remisjon, CRi = morfologisk CR med ufullstendig blodverdirestitusjon

^a Disse pasientene hadde en baseline benmarg på mindre enn 5 % blaster og både ANC < 1 x 10⁹ og blodplater < 100 x 10⁹.

Effekten av Onureg hos voksne med AML ble fastslått basert på en total overlevelse (OS) og tilbakefallsfri overlevelse (RFS).

Effektresultatene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: CC-486-AML-001 effektresultater (ITT populasjon)

Endepunkter	Onureg (n=238)	Placebo (n=234)
Total overlevelse		
OS-tilfeller, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Median OS, måneder (95 % KI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Hasardratio (95 % KI)	0,69 (0,55; 086)	
p-verdi	0,0009	
Tilbakefallsfri overlevelse		
Hendelser, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Median RFS, måneder (95 % KI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Hasardratio (95 % KI)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-verdi	0,0001	
Tid til tilbakefall		
Tilbakefall, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Median tid til tilbakefall, måneder, (95 % KI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

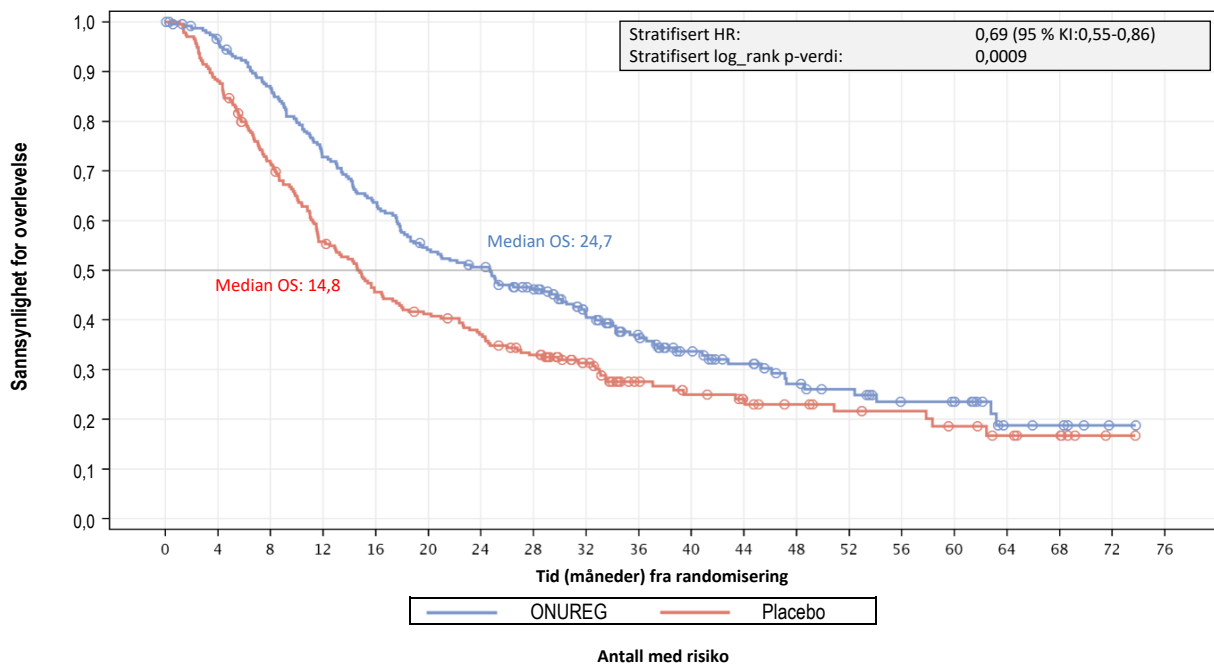
Endepunkter	Onureg (n=238)	Placebo (n=234)
Tid til seponering av behandling		
Behandling seponert, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Median tid til seponering av behandling, måneder, (95 % KI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Behandling seponert – tilbakefall, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

KI = konfidensintervall

Prespesifiserte subgruppeanalyser av OS og RFS viste en konsistent behandlingseffekt av Onureg på tvers av demografiske- og sykdomsrelaterte subgrupper, inkludert cytogenetisk risiko ved baseline, antall tidligere mottatt konsolideringssykkluser og CR/CRi-status.

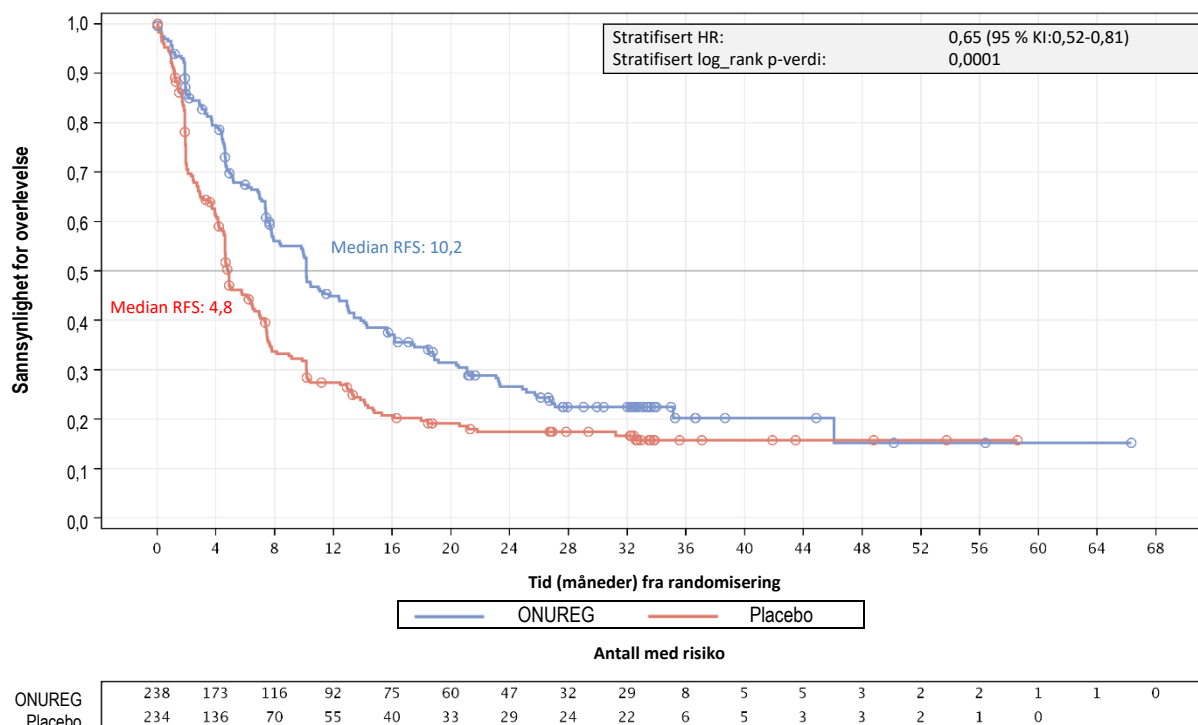
Kaplan-Meier kurver viser OS- (se figur 1) og RFS-resultater (se figur 2).

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse: Onureg versus placebo (ITT populasjon)



ONUREG	238	224	200	168	147	124	115	98	75	59	44	35	26	22	16	15	6	5	1	0
Placebo	234	206	164	127	103	92	82	70	52	34	28	23	19	16	14	11	8	6	1	0

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for tilbakefallsfri overlevelse: Onureg *versus* placebo (ITT populasjon)



Hos pasienter som fikk doseringsplanen utvidet til 300 mg i 21 dager på grunn av tilbakefall, var median OS (22,8 måneder for Onureg og 14,6 måneder for placebo) og median RFS (7,4 måneder for Onureg og 4,6 måneder for placebo) sammenlignbar med de totale studieresultatene.

Onureg viste en gunstig behandlingseffekt for OS sammenlignet med placebo hos både minimal restsykdom (MRD)-positive og MRD-negative pasienter. Behandlingseffekten for OS var mer uttalt hos MRD-positive pasienter (HR = 0,69; 95 % KI: 0,51; 0,93) enn hos MRD-negative pasienter (HR = 0,81; 95 % KI: 0,59; 1,12).

Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

HRQoL ble vurdert ved hjelp av *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* (FACIT – fatigue skala) og *Five dimensions three levels (EQ-5D-3L) health utility index* og *visual analogue scale* (VAS). Ved baseline hadde pasientene et lavt nivå av fatigue og en god HRQoL-skår som generelt var sammenlignbare med de fra den generelle befolkningen på samme alder.

Sammenlignet med baseline ble dette nivået av HRQoL opprettholdt over tid med Onureg, på samme måte som med placebo. Både tid til vesentlig forverring og andelen pasienter som opplevde klinisk meningsfull forverring ble funnet å være tilsvarende mellom de som fikk Onureg og de som fikk placebo. Funnene viste samlet sett at HRQoL var tilsvarende mellom Onureg-behandlingsarmen og placeboarmen, med ingen klinisk meningsfull forverring over tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eksposering var generelt lineær med dose-proposjonal økning ved systemisk eksponering: høy individuell variasjon ble observert. Det geometriske gjennomsnittet (variasjonskoeffisient [% CV]) C_{maks} og AUC-verdiene etter oral administrering av 300 mg enkeltdose var henholdsvis 145,1 ng/ml (63,7) og 241,6 ng t/ml (64,5). Multiple doseringer ved anbefalt doseregime førte ikke til akkumulering av legemiddel. Absorpsjon av azacitidin var hurtig, med en median T_{maks} på 1 time etter dosering. Gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet i forhold til subkutan (s.c.) administrering var omtrent 11 %.

Effekt av mat

Påvirkning av mat på eksponeringen av Onureg var minimal. Onureg kan derfor administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Etter oral administrering var det geometriske gjennomsnittet for tilsynelatende distribusjonsvolum 12,6 l/kg for en person på 70 kg. Plasmaproteinbindingen av azacitidin var 6 til 12 %.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data ser det ikke ut til at metabolismen til azacitidin medieres av cytocrom P450- isoenzymer (CYP-er). Azacitidin gjennomgår spontan hydrolyse og deaminering mediert av cytidindeaminase.

Eliminasjon

Det geometriske gjennomsnittet for tilsynelatende clearance var 1242 l/time og det geometriske gjennomsnittet for halveringstid var ca. 0,5 timer. Etter intravenøs administrering av ¹⁴C-azacitidin til 5 kreftpasienter, var den kumulative utskillelsen via urinen 85 % av den radioaktive dosen. Fekal utskillelse omfattet <1 % av administrert radioaktivitet over 3 dager. Den gjennomsnittlige radioaktive utskillelse i urin etter av subkutan administrering av ¹⁴C-azacitidin var 50 %. Mengden av uforandret azacitidin gjenfunnet i urin i forhold til dose var < 2 % etter enten subkutan (s.c.), eller oral administrasjon. Fekal utskillelse ble ikke målt etter oral administrasjon.

Farmakodynamisk effekt

Den epigenetiske regulatoriske effekten av azacitidin på reduksjon av total DNA-metylering i blod ble opprettholdt med forlenget eksponering på 300 mg daglig, administrert i 14 eller 21 dager av en 28-dagers syklus hos pasienter med myeloid kreft inkludert AML-pasienter fra en fase 1/2 studie. En positiv korrelasjon ble observert mellom plasmaeksposering av azacitidin og den farmakodynamiske effekten på reduksjon av total DNA-metylering i blod.

Spesielle populasjoner

Eldre

I en populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse av 286 AML-pasienter (i alderen 46 til 93 år) hadde alder ingen klinisk meningsfull effekt på PK av Onureg. Dosejustering av Onureg er derfor ikke nødvendig, uavhengig av pasientens alder.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er usannsynlig at nedsatt leverfunksjon vil påvirke PK i et klinisk relevant omfang, siden azacitidin gjennomgår spontan hydrolyse og deaminering mediert av cytidindeaminase. En populasjons PK analyse viste at ASAT (8 til 155 U/l), ALAT (5 til 185 U/l) og lett nedsatt leverfunksjon (BIL ≤ ULN og ASAT > ULN, eller BIL 1 til 1,5 × ULN og enhver ASAT) ikke hadde klinisk meningsfull effekt på PK av azacitidin. Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (BIL > 1,5 × ULN og enhver ASAT) på PK av azacitidin er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kreft ble PK av azacitidin hos 6 pasienter med normal nyrefunksjon (CLcr > 80 ml/min) og 6 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min) sammenlignet etter daglig subkutan dosering (dag 1 til 5) ved 75 mg/m²/dag. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponering av azacitidin med ca. 70 % etter en enkeltdose og 41 % etter flere subkutane administreringer. Den økte eksponeringen var ikke korrelert med en økning i bivirkninger.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse etter en dose på 300 mg med Onureg fastslo at pasienter med mild (CLcr: ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat (CLcr: ≥ 30 til < 60 ml/min), og alvorlig (CLcr: < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon hadde henholdsvis 19 %, 25 % og 38 % økning i plasma AUC for azacitidin. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på Onureg var tilsvarende den ovennevnte kliniske studien på nedsatt nyrefunksjon med injiserbar azacitidin (~40 % økning i AUC). Eksponeringen av azacitidin (AUC) er ca. 75 % lavere etter oral administrering i forhold til eksponeringen oppnådd etter s.c. administrering. En økt eksponering på ca. 40 % etter oral administrering er derfor fortsatt å betraktes som sikkert og tolererbart. Det anbefales derfor ingen dosejustering av Onureg hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Rase/etnisitet

Det er ikke kjent om rase/etnisitet påvirker PK av azacitidin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en 14-dagers oral toksisitetsstudie på hunder forekom mortalitet ved doser på 8 og 16 mg/m²/dag. Den maksimalt tolererte dosen (MTD) var 4 mg/m²/dag. Ved 1 eller alle doser ble pancytopeni korrelert med benmargshypoplasi, lymfoid depleksjon, utvidelse av kjertel/lumen og enkeltcellenekrose i mukøse kjertler i tynn- og tykktarmen og/eller sentrilobulær hepatocellulær vakuolisering ble observert. Ved MTD var disse funnene delvis eller fullstendig gått over etter 3 uker. Etter parenteral administrasjon av azacitidin ved sammenlignende doseringsområder, ble det hos gnagere, hunder og aper observert mortalitet og tilsvarende målorgan toksisiteter. Ikke-kliniske data fra studier på toksisitet med gjentatt dosering med azacitidin viste ingen særlig risiko for mennesker.

Azacitidin induserer både genmutasjoner og kromosomavvik i cellesystemer *in vitro* hos både bakterier og mammalske celler. Den potensielle karsinogeniteten av azacitidin ble evaluert i mus og rotter. Azacitidin induserte svulster i det hematopoetiske systemet hos hunnmus når det ble administrert intraperitonealt 3 ganger per uke i 52 uker. Det ble sett en økt forekomst av svulster i det lymforetikulære systemet, lunger, brystkjertler og hud hos mus behandlet med azacitidin administrert intraperitonealt i 50 uker. En tumorgenisitetsstudie på rotter avslørte en økt forekomst av testikkelsvulster.

Tidlige embryotoksitetsstudier på mus avslørte en frekvens på 44 % for intrauterin embryonal død (økt resorpsjon) etter én enkelt intraperitoneal injeksjon med azacitidin under organogenesis. Utviklingsabnormiteter i hjernen har vært sett hos mus som ble gitt azacitidin ved eller før lukking av den harde gane. Hos rotter forårsaket azacitidin ingen bivirkninger når det ble gitt før implantasjon, men det var tydelig embryotoksisk når det ble gitt under organogenesis. Føtale abnormiteter under organogenesis hos rotter inkluderte: CNS-anomaliteter (eksencefali/encefalocoele), anomaliteter i lemmene (mikromelia, klumpfot, syndaktyli, oligodaktyli) og andre (mikroftalmi, mikrognati, gastroschise, ødemer og abnormiteter i ribben).

Administrering av azacitidin til hannmus før parring med ubehandlede hunnmus førte til nedsatt fertilitet og tap av avkom under påfølgende embryonisk og postnatal utvikling. Behandling av hannrotter førte til nedsatt testikkel- og bitestikkelvekt, nedsatt spermantall, nedsatt drektighetsfrekvens, en økning i unormale fostre og økt antall tap av fostre hos parrede hunner (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 572)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose (silifisert) (E 460, E 551)

Onureg 200 mg tablettedrasjering

Opadry II rosa inneholder:
Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Laktosemonohydrat
Polyetylenglykol/makrogoler (E 1521)
Triacetin (E 1518)
Rødt jernoksid (E 172)

Onureg 300 mg tablettedrasjering

Opadry II brun inneholder:
Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Laktosemonohydrat
Polyetylenglykol/makrogoler (E 1521)
Triacetin (E 1518)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Sort jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i nylon (OPA)/polyvinylklorid (PVC) aluminium gjennomtrykkspakninger (blister).

Pakningsstørrelse på 7 eller 14 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Onureg er et cytotoxisk legemiddel. Hvis pulver fra de filmdrasjerte tablettene kommer i kontakt med huden skal huden vaskes omgående og grundig med såpe og vann. Hvis pulveret kommer i kontakt med slimhinner, skal området skylles grundig med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter

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

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter
azacitidin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg azacitidin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

Tablettene skal ikke deles, knuses, oppløses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: behandles med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onureg 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter
azacitidin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg azacitidin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk

Tablettene skal ikke deles, knuses, oppløses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: behandles med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onureg 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onureg 200 mg tabletter
azacitidin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onureg 300 mg tabletter
azacitidin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter

azacitidin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onureg er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onureg
3. Hvordan du bruker Onureg
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onureg
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Onureg er og hva det brukes mot

Hva Onureg er

Onureg er et legemiddel mot kreft som hører til en gruppe legemidler som kalles antimetabolitter. Onureg inneholder virkestoffet azacitidin.

Hva Onureg brukes mot

Onureg brukes hos voksne som har akutt myelogen leukemi (AML). Det er en form for kreft som påvirker benmargen og kan forårsake problemer med normal blodcelleproduksjon.

Onureg brukes for å holde sykdommen under kontroll (remisjon, der sykdommen er mindre alvorlig eller ikke aktiv).

Hvordan Onureg virker

Onureg virker ved å hindre at kreftceller vokser. Azacitidin, virkestoffet i Onureg, virker ved å endre hvordan cellene skrur gener på og av, samt ved å redusere produksjonen av nytt genetisk materiale (RNA og DNA). Disse virkningene antas å hindre veksten av kreftceller ved leukemi.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Onureg virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Onureg

Bruk ikke Onureg:

- dersom du er allergisk overfor azacitidin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Blodprøver

Det vil tas blodprøver av deg før du begynner behandlingen med Onureg og under behandling med Onureg for å sjekke at du har nok blodceller og at leveren og nyrene dine fungerer ordentlig. Legen vil vurdere hvor ofte du skal ta blodprøver.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer under behandlingen med Onureg:

- blåmerker eller blødning – dette kan skyldes et lavt antall blodceller kalt blodplater.
- feber – dette kan skyldes en infeksjon, som følge av et lavt nivå av hvite blodceller – noe som kan være livstruende.
- diaré, oppkast eller kvalme.

Azacitidin kan forårsake en alvorlig immunreaksjon som kalles «differensieringssyndrom» (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Det kan være nødvendig at legen endrer dosen din, avbryter behandlingen eller stopper behandlingen med Onureg fullstendig. Legen kan forskrive andre legemidler for å behandle disse symptomene (se avsnitt 3 «Hvordan du bruker Onureg»).

Barn og ungdom

Onureg er ikke anbefalt hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onureg

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Onureg kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. I tillegg kan enkelte andre legemidler påvirke hvordan Onureg virker.

Graviditet, prevensjon og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Menn skal ikke gjøre en kvinne gravid mens de får behandling med Onureg.

Graviditet

Du skal ikke bruke Onureg under graviditet da det kan være skadelig for fosteret. Du må fortelle legen umiddelbart hvis du blir gravid under behandling.

Prevensjon

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Onureg og inntil 6 måneder etter at behandlingen med Onureg er avsluttet. Menn skal bruke sikker prevensjon mens de tar Onureg og inntil 3 måneder etter at behandlingen med Onureg er avsluttet.

Legen vil snakke med deg om hvilken prevensjonsmetode som passer for deg.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker Onureg da det kan være skadelig for barnet ditt (se avsnitt 2 «Bruk ikke Onureg»).

Fertilitet

Onureg kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med lege før du bruker det.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett, svak eller ha problemer med å konsentrere deg. Hvis du opplever dette, eller du får andre bivirkninger, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner eller verktøy.

Onureg inneholder laktose

Onureg inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet

Onureg inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Onureg

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er 300 mg tatt via munnen én gang daglig.
- Legen kan redusere dosen din til 200 mg én gang daglig dersom du får bivirkninger.

Onureg gis i behandlingssykluser på 28 dager.

- Du tar Onureg hver dag de første 14 dagene av hver 28 dagers syklus.
- Dette følges av en behandlingsfri periode på 14 dager.

Legen vil bestemme hvilken Onureg-dose du skal ta. Legen kan bestemme å:

- forlenge behandlingen din utover 14 dager i hver behandlingssyklus.
- redusere dosen din eller stoppe behandlingen midlertidig,
- redusere behandlingen din til 7 dager,

Bruk alltid Onureg slik legen har forskrevet det.

Legen vil gi deg et legemiddel som hjelper på å redusere kvalme og oppkast. Du skal ta det 30 minutter før hver Onureg-tablett og under din første og andre behandlingssyklus. Legen vil be deg ta det i en lengre periode dersom det er nødvendig.

Bruk av dette legemidlet

- Ta Onureg én gang daglig – på samme tidspunkt hver dag.
- Svelg tablettene hele med et fullt glass vann.
- For å være sikker på at du får riktig dose må du ikke dele, knuse, løse opp eller tygge tablettene.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat eller mellom måltider.

Dersom du kaster opp etter en tablett, skal du ikke ta en dose til på samme dag. Vent i stedet til neste dag og ta din neste planlagte dose. Ikke ta to doser på samme dag.

Hvis pulver fra en ødelagt tablett kommer i kontakt med huden din, skal du straks vaske huden grundig med vann og såpe. Hvis pulveret kommer i kontakt med øyne, nese eller munn, skal du skylle området grundig med vann.

Dersom du tar for mye av Onureg

Kontakt lege eller oppsøk sykehus umiddelbart dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle. Hvis mulig, ta med deg pakningen og pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Onureg

Dersom du glemmer å ta Onureg til vanlig tid, ta din vanlige dose så fort du husker det samme dag og ta din neste dose til vanlig tid neste dag. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt eller oppkastet tablett.

Dersom du avbryter behandling med Onureg

Du må ikke avbryte behandlingen med Onureg med mindre du får beskjed av legen.

Spør lege dersom du har noen ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av de følgende bivirkningene under behandling med Onureg:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- blåmerker eller blødning – dette kan skyldes et lavt antall blodceller kalt blodplater.
- feber – dette kan skyldes en infeksjon, som følge av et lavt antall hvite blodceller – noe som kan være livstruende.
- diaré, oppkast eller kvalme.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- forstoppelse
- magesmerter
- infeksjoner i nesen, bihulene og halsen
- lungebetennelse
- tretthetsfølelse eller svakhet
- tap av appetitt
- smerter forskjellige steder i kroppen – dette kan variere fra skarp smerte til en svak smerte.
- stivhet i ledd
- ryggsmarter

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- en infeksjon i blodet som forårsakes av bakterier (sepsis) – dette kan være på grunn av lavt nivå av hvite blodceller
- influensa
- urinveisinfeksjon
- høysnue
- angst
- vekttap

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall personer)

- alvorlig immunreaksjon (differensieringssyndrom) som kan forårsake feber, hoste, pustevansker, utslett, redusert urinmengde, lavt blodtrykk (hypotensjon), hevelse i armer eller ben og rask vektøkning.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Onureg

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onureg

- Virkestoffet er azacitidin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder enten 200 mg eller 300 mg azacitidin.
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium (E 468), magnesiumstearat (E 572), mannitol (E 421) og mikrokrySTALLinsk cellulose (silifisert) (E 460, E 551).
- Drasjeringen på 200 mg tablett – Opadry II rosa inneholder: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), laktosemonohydrat, polyetylenglykol/makrogoler (E 1521), triacetin (E 1518) og rødt jernoksid (E 172). Se avsnitt 2 «Onureg inneholder laktose og natrium».
- Drasjeringen på 300 mg tablett – Opadry II brun inneholder: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), laktosemonohydrat, polyetylenglykol/makrogoler (E 1521), triacetin (E 1518), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172) og sort jernoksid (E 172). Se avsnitt 2 «Onureg inneholder laktose og natrium».

Hvordan Onureg ser ut og innholdet i pakningen

Onureg 200 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er rosa og ovalformede merket med «200» på den ene siden og «ONU» på den andre siden.

Onureg 300 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er brune og ovalformede merket med «300» på den ene siden og «ONU» på den andre siden.

Tablettene er pakket i aluminium blisterpakninger.

Hver pakning inneholder enten 7 eller 14 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til <http://www.felleskatalogen.no>.