

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg azacitidin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,61 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg azacitidin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 5,42 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter

Rosa, oval, filmdragerad tablett, 17,0 x 7,6 mm, med "200"präglad på den ena sidan och "ONU" på den andra sidan.

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter

Brun, oval, filmdragerad tablett, 19,0 x 9,0 mm, med "300"präglad på den ena sidan och "ONU" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onureg är indicerat som underhållsbehandling för vuxna patienter med akut myeloisk leukemi (AML) som uppnått komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett hematologiskt svar (CRi) efter induktionsbehandling, med eller utan konsolideringsbehandling, och som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), samt patienter som valt att inte gå vidare till HSCT.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Onureg ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av användningen av kemoterapeutiska medel.

Vid de första två behandlingscyklerna ska patienterna behandlas med antiemetika 30 minuter före varje dos Onureg. Profylax med antiemetika kan uteslutas efter 2 cykler om patienten inte har drabbats av illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg azacitidin oralt en gång dagligen. Varje upprepad cykel består av en behandlingsperiod om 14 dagar följt av en behandlingsfri period om 14 dagar (28-dagars behandlingscykel).

Behandling med Onureg ska fortsätta tills högst 15 % blaster återfinns i perifert blod eller i benmärg eller tills oacceptabel toxicitet inträffar (se riktlinjer för dosjustering vid sjukdomsrecidiv).

Onureg är inte utbytbar mot injicerat azacitidin på grund av olikheter i exponering, dos och behandlingsschema. Hälso- och sjukvårdspersonal rekommenderas att verifiera läkemedlets namn, dos och administreringsväg.

Laboratorietester

Komplett blodstatus ska kontrolleras innan behandling sätts in. Komplett blodstatus rekommenderas även varannan vecka under de första 2 cyklerna (56 dagar), varannan vecka för de 2 första cyklerna efter en dosjustering och därefter en gång i månaden, innan efterföljande behandlingscykler inleds (se avsnitt 4.4).

Modifierat doseringsschema vid recidiverande AML

Vid sjukdomsrecidiv med 5–15 % blaster i perifert blod eller benmärg, och i enlighet med klinisk bedömning, ska ett utökat doseringsschema från 14 till 21 dagar i upprepade 28-dagarscykler övervägas. Dosering ska inte överstiga 21 dagar under någon 28-dagarsperiod. Onureg ska sättas ut om mer än 15 % blaster påvisas i antingen perifert blod eller i benmärgen, eller efter läkarens bedömning.

Dosjustering på grund av biverkningar

Rekommenderade riktlinjer för dosjustering vid hematologiska och icke-hematologiska biverkningar baseras på kliniska fynd och laboriefynd (se tabell 1).

Tabell 1: Dosjusteringar vid hematologiska och icke-hematologiska biverkningar

Kriterier*	Rekommenderad åtgärd
Neutropeni grad 4 eller neutropeni grad 3 med feber	<u>Första tillfället</u> • Avbryt Onureg. Återuppta behandlingscykeln med samma dos så snart neutropenin har återgått till grad 2 eller lägre. • Sätt in understödjande behandling såsom granulocytkolonistimulerande faktor (GCSF) om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4). <u>Om det har inträffat under 2 cykler i följd</u> • Avbryt Onureg. Återuppta behandlingscykeln med en reducerad dos på 200 mg när neutropenin har återgått till grad 2 eller lägre. • Om patienten fortfarande har biverkningar efter dosminskningen ska behandlingstiden kortas ner med 7 dagar. • Om biverkningarna kvarstår eller återkommer efter reducerad dos- och behandlingstid ska Onureg sättas ut. • Sätt in understödjande behandling såsom GCSF om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).
Trombocytopeni grad 4 eller trombocytopeni grad 3 med blödning	<u>Första tillfället</u> • Avbryt Onureg. Återuppta behandlingscykeln med samma dos så snart trombocytopenin har återgått till grad 2 eller lägre. <u>Om det har inträffat under 2 cykler i följd</u> • Avbryt Onureg. Återuppta behandlingscykeln med en reducerad dos på 200 mg när trombocytopenin har återgått till grad 2 eller lägre. • Om patienten fortfarande har biverkningar efter dosminskningen ska behandlingstiden förkortas med 7 dagar. • Om biverkningarna kvarstår eller återkommer efter reducerad dos- och behandlingstid ska Onureg sättas ut.
Illamående, kräkningar eller diarré av grad 3 eller högre	• Avbryt Onureg. Återuppta behandlingscykeln med samma dos så snart biverkningarna gått tillbaka till grad 1 eller lägre. • Sätt in understödjande behandling såsom antiemetika och behandla diarré vid symtomdebut (se avsnitt 4.4). • Om biverkningarna återkommer, avbryt dosering tills de gått tillbaka till grad 1 eller lägre och minska dosen till 200 mg. • Om patienten fortfarande har biverkningar efter dosminskningen ska behandlingstiden förkortas med 7 dagar. • Om biverkningarna kvarstår eller återkommer efter reducerad dos- och behandlingstid ska Onureg sättas ut.
Övriga icke-hematologiska biverkningar av grad 3 eller högre	• Avbryt Onureg och ge medicinsk stödbehandling enligt lokala rekommendationer. Återuppta behandlingscykeln med samma dos så snart biverkningarna gått tillbaka till grad 1 eller lägre. • Om biverkningarna återkommer, avbryt Onureg tills dessa gått tillbaka till grad 1 eller lägre och minska dosen till 200 mg. • Om patienten fortfarande har biverkningar efter dosminskningen ska behandlingstiden förkortas med 7 dagar. • Om biverkningarna kvarstår eller återkommer efter reducerad dos- och behandlingstid ska Onureg sättas ut.

* Grad 1 innebär lindriga, grad 2 medelsvåra, grad 3 svåra och grad 4 livshotande biverkningar. Toxicitetsgrader anges i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Missade eller försenade doser

Om en dos Onureg missas eller inte tas vid den vanliga tiden ska dosen tas så snart som möjligt samma dag. Därefter tas nästa schemalagda dos vid den vanliga tiden följande dag. Två doser ska inte tas på samma dag.

Om patienten kräks upp en dos får inte ny dos tas samma dag. I stället ska nästa dos tas vid den vanliga tiden följande dag.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Onureg kan ges till patienter med lätt, måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning, utan initial dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin [BIL] $\leq$ övre normalvärdet (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller BIL $1\text{--}1,5 \times$ ULN oavsett ASAT) (se avsnitt 5.2).

Patienter med måttlig (BIL $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN) och svår leverfunktionsnedsättning (BIL $> 3 \times$ ULN) ska övervakas med tätare intervall avseende biverkningar. Lämpliga dosjusteringar ska göras (se tabell 1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Onureg för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Onureg är avsett för oral användning.

Onureg kan tas med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten vid ungefär samma tid varje dag. De ska inte delas, krossas, lösas upp eller tuggas (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Behandling med Onureg kan leda till neutropeni, trombocytopeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8 för frekvensangivelser). Behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av Onureg kan krävas för hantering av hematologiska biverkningar. Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Patienter med lågt trombocytantal ska rådas att rapportera tidiga tecken eller symtom på blödning. Understödjande behandling såsom antibiotika och/eller antipyretika för hantering av infektion/feber och GCSF vid neutropeni ska ges, baserat på den enskilda patientens förutsättningar och behandlingssvar och i enlighet med gällande kliniska riktlinjer (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidsyrasyndrom) har rapporterats hos patienter som fått oralt azacitidin. Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång och symtom och kliniska fynd inkluderar respiratorisk distress, lunginfiltrat, feber, hudutslag, lungödem, perifert ödem, snabb

viktuppgång, pleurautgjutningar, perikardiell utgjutning, hypotoni och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8). Behandling med kortikosteroider intravenöst i höga doser och hemodynamisk övervakning ska övervägas vid första symtom eller tecken som tyder på differentieringssyndrom. Tillfällig utsättning av oralt azacitidin ska övervägas tills symtomen gått tillbaka och vid eventuell återinsättning ska försiktighet iakttas.

Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet var de vanligaste biverkningarna hos patienter som behandlades med Onureg (se avsnitt 4.8). Patienterna ska behandlas profylaktiskt med antiemetika under de första 2 behandlingscyklerna med Onureg (se avsnitt 4.2). Diarré ska behandlas omedelbart vid symtomdebut. Behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av Onureg kan krävas för hantering av gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2).

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling. Män måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 3 månader efter behandling (se avsnitt 4.6).

Laktosintolerans

Onuregtablettorna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska studier av läkemedelsinteraktioner med azacitidin har utförts.

Försiktighet och övervakning rekommenderas vid samtidig användning med andra antineoplastiska läkemedel, då en antagonistisk, additiv eller synergistisk farmodynamisk effekt inte kan exkluderas. Dessa effekter kan bero på dos, sekvens och administreringsschema.

Exponeringen för Onureg påverkades minimalt vid administrering tillsammans med en protonpumpshämmare (omeprazol). Ingen dosjustering behövs när Onureg administreras samtidigt med protonpumpshämmare eller andra läkemedel som förändrar pH-värdet.

En *in vitro*-studie av azacitidin och humana leverfraktioner visade att azacitidin inte metaboliseras av cytokrom P450-isoformerna (CYP). Av denna anledning bedöms interaktioner med CYP-inducerare eller -hämmare vara osannolika (se avsnitt 5.2).

Kliniskt relevanta hämmande eller inducerade effekter av azacitidin på metabolismen av cytokrom P450-substrat är osannolika (se avsnitt 5.2). Inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner förväntas när Onureg administreras samtidigt med substrat till P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), organiska anjontransportörer (OAT) OAT1 och OAT3, organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) (OATP1B1 och OATP1B3), eller organisk katjontransportör (OCT) OCT2.

Azacitidin är inte substrat till P-gp och förväntas därmed inte interagera med P-gp-inducerare eller -hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling. Män ska uppmanas att inte avla barn under behandlingen och måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandling (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Onureg saknas. Studier på mus och råttor har visat reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism bör Onureg inte användas under graviditet, (särskilt inte under första trimestern, såvida det inte är absolut nödvändigt), eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. I varje enskilt fall ska nyttan med behandlingen vägas mot den möjliga risken för fostret. Om en patient eller partner blir gravid under behandlingen med Onureg ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om azacitidin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av de potentiellt allvarliga biverkningarna hos det ammade barnet är amning kontraindicerad under behandling med Onureg (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data om azacitidins effekt på fertiliteten hos människa. I djurförsök har biverkningar av azacitidin på hanars fertilitet dokumenterats (se avsnitt 5.3). Patienter som vill skaffa barn ska rekommenderas att söka fertilitetsrådgivning och fryskonservering av antingen äggceller eller sperma innan Onureg-behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onureg har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats vid användning av Onureg. Försiktighet rekommenderas därför vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är illamående (64,8 %), kräkning (59,7 %), diarré (50,4 %), neutropeni (44,5 %), trötthet/asteni (44,1 %) ⁵, förstoppning (38,6 %), trombocytopeni (33,5 %), buksmärta (21,6 %) ⁴, luftvägsinfektion (17 %) ², artralgi (13,6 %), minskad aptit (12,7 %) febril neutropeni (11,9 %), ryggvärk (11,9 %), leukopeni (10,6 %), värk i extremiteterna (10,6 %) och pneumoni (10,2 %) ¹.

Allvarliga biverkningar förekom hos 16,1 % av patienterna som behandlades med Onureg. De vanligaste allvarliga biverkningarna är febril neutropeni (6,8 %) och pneumoni (5,1 %) ¹.

Onureg sattes ut permanent på grund av biverkningar hos 6,8 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som leder till permanent utsättning är illamående (2,1 %), diarré (1,7 %) och kräkning (1,3 %).

Behandlingen avbröts på grund av en biverkning hos 36,4 % av patienterna som fick Onureg. Biverkningar som kräver dosavbrott är neutropeni (19,9 %), trombocytopeni (8,5 %), illamående (5,5 %), diarré (4,2 %), kräkning (3,8 %), pneumoni (3,4 %) ¹, leukopeni (2,5 %), febril neutropeni (2,1 %) och buksmärta (2,1 %) ⁴.

Dosen minskades på grund av en period med biverkningar hos 14 % av patienterna som fick Onureg. Biverkningar som krävde dosminskning var neutropeni (5,5 %), diarré (3,4 %), trombocytopeni (1,7 %) och illamående (1,7 %).

Biverkningstabell

I tabell 2 presenteras biverkningar som rapporterades under klinisk prövning med Onureg och under användning efter marknadsföring, per frekvenskategori. Totalt behandlades 236 patienter med Onureg i den pivotala fas 3-studien. Behandlingens varaktighet var i median 11,6 månader (intervall: 0,5 till 74,3 månader) i Onureg-armen.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarna i tabellen nedan redovisas efter den högsta frekvens som observerats.

Tabell 2: Läkemedelsbiverkningar hos AML-patienter som fick underhållsbehandling med Onureg

Organsystem	Frekvens, samtliga grader ^a
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{1,6} , luftvägsinfektion ² <u>Vanliga</u> Influensa, urinvägsinfektion ³ , bronkit, rinit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade tumörer (inkl. cystor och polyper)	<u>Ingen känd frekvens</u> Differentieringssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni, trombocytopeni ⁶ , febril neutropeni ⁶ , leukopeni
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit
Psykiska störningar	<u>Vanliga</u> Oro
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärta ⁴
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Artralgi, ryggvärk, värk i extremiteterna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet/asteni ⁵
Undersökningar	<u>Vanliga</u> Viktminskning

^a Alla biverkningar som förekom hos minst 5,0 % av patienterna i Onureg-armen och med minst 2,0 % högre frekvens än i placeboarmen.

¹ Sammanslagen term som innefattar pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, lunginfektion, Pneumocystis jirovecii-pneumoni, atypisk pneumoni, bakteriell pneumoni och pneumoni orsakad av svamp.

² Sammanslagen term som innefattar övre luftvägsinfektion, luftvägsinfektion, och virusorsakad luftvägsinfektion.

³ Sammanslagen term som innefattar urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, urinvägsinfektion orsakad av Escherichia, samt cystit.

⁴ Sammanslagen term som innefattar buksmärta, övre buksmärta, obehag från buken och gastrointestinal smärta.

⁵ Sammanslagen term som omfattar trötthet och asteni.

⁶ Biverkningar varav minst en ansågs vara livshotande (om biverkningen ledde till döden har detta räknats in i dödsfallen).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologisk toxicitet

Ny eller förvärrad neutropeni (41,1 %), trombocytopeni (22,5 %) eller febril neutropeni (11,4 %) av grad 3 eller högre rapporterades som mycket vanliga biverkningar hos patienter som behandlades med Onureg. Den första förekomsten av neutropeni, trombocytopeni eller febril neutropeni av grad 3 eller 4 inträffade under de första 2 cyklerna hos 19,9 %, 10,6 % respektive 1,7 % av patienterna som behandlades med Onureg. Se avsnitt 4.2 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Gastrointestinal toxicitet

Gastrointestinal toxicitet var de vanligaste biverkningarna hos patienter som behandlades med Onureg. Illamående (64,8 %), kräkning (59,7 %) och diarré (50,4 %) rapporterades hos patienter som behandlades med Onureg. Diarré av grad 3 eller högre förekom hos 5,1 % av patienterna och kräkning och illamående av grad 3 eller högre förekom hos 3,0 % respektive 2,5 % av patienterna som behandlades med Onureg. Den första förekomsten av illamående, kräkning eller diarré av grad 3 eller 4 inträffade under de första 2 cyklerna hos 1,7 %, 3,0 % respektive 1,3 % av patienterna som behandlades med Onureg. Se avsnitt 4.2 för riktlinjer gällande övervakning och hantering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering ska patienten övervakas med lämpliga blodanalyser och understödande behandling ska ges efter behov, enligt lokala riktlinjer. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av Onureg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC07

Verkningsmekanism

Azacitidin är en DNA-metyltransferashämmare och epigenetisk modifierare. Azacitidin inkorporeras i DNA och RNA efter upptag i cellen och enzymatisk metabolisering till nukleotidtrifosfater. Inkorporering av azacitidin i AML-cellernas DNA, modifierade de epigenetiska signalvägarna genom hämning av DNA-metyltransferaser och minskad DNA-metylering. Detta ledde till förändrat genuttryck, såsom återkomst av uttryck av gener som reglerar tumörsuppression, immunvägar, cellcykler och celldifferentiering. Inkorporering av azacitidin i AML-cellernas RNA, hämmade RNA-metyltransferas, minskade RNA-metylering, minskade RNA-stabiliteten och minskade proteinsyntesen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Onureg studerades i en placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), med dubbelblinda, randomiserade parallella grupper, där man utvärderade Onureg jämfört med placebo som underhållsbehandling till AML-patienter. Patienter rekryterades med *de novo*-AML, AML sekundärt till tidigare diagnos på myelodysplastiskt syndrom (MDS), eller kronisk myelomonocytleukemi (KMML). Patienterna var i åldern ≥ 55 år och hade uppnått en första komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett hematologiskt svar (CRi) inom 4 månader (± 7 dagar) efter intensiv induktionskemoterapi med eller utan konsolideringsbehandling. Vid randomiseringen var patienterna inte lämpade för HSCT, vilket även omfattade patienter som saknade donator eller valde att inte gå vidare till HSCT.

Patienterna i båda behandlingsarmarna fick bästa understödande behandling som krävdes enligt prövarens bedömning. Bästa understödande behandling var t.ex. erytrocyttransfusion, trombocytttransfusion, erytropoesstimulerande läkemedel, antibiotika, antiviral och/eller antimykotisk behandling, GCSF, antiemetika och nutritionsstöd.

Patienter som uppnått CR eller CRi efter avslutad intensiv induktionsbehandling, med eller utan konsolidering, fick Onureg 300 mg (N = 236) eller placebo (N = 233) en gång dagligen dag 1 t.o.m. 14 i varje 28-dagarscykel. Vid sjukdomsrecidiv (5–15 % blaster i perifert blod eller benmärg) utökades

doseringen till 21 dagar i upprepade 28- dagarscykler efter medicinsk bedömning. Behandling pågick fram till sjukdomsprogression (mer än 15 % blaster i perifert blod eller benmärg) eller till oacceptabel toxicitet.

Totalt randomiserades 472 patienter i förhållandet 1:1 till Onureg- eller placeboarmen. Demografi vid baslinjen och sjukdomskaraktäristika för AML-patienterna var balanserad mellan behandlingsarmarna, vilket visas i tabell 3. Behandlingens varaktighet var i median 11,6 månader (intervall: 0,5 till 74,3 månader) i Onureg-armen och 5,7 månader (intervall: 0,7 till 68,5 månader) i placeboarmen. Totalt 51 patienter (21 %) som fick Onureg och 40 patienter (17 %) som fick placebo fick ett utökat doseringsschema till 300 mg dagligen i 21 dagar på grund av recidiv av AML.

Av de 469 patienterna i fas 3-studien som fick behandling var 61 % (285/469) 65 år eller äldre, och 11 % (51/469) var 75 år eller äldre. Inga generella skillnader i säkerheten eller effekten av Onureg observerades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Tabell 3: Demografi vid baslinjen och sjukdomskaraktäristika i studien CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Ålder (år)		
Median (min, max)	68,0 (55; 86)	68,0 (55;82)
Ålderskategori, n (%)		
< 65 år	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 år till < 75 år	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 år	28 (11,8)	24 (10,3)
Kön, n (%)		
Män	118 (49,6)	127 (54,3)
Kvinnor	120 (50,4)	107 (45,7)
Etnicitet, n (%)		
Vita	216 (90,8)	197 (84,2)
Svarta eller afroamerikaner	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiater	6 (2,5)	20 (8,5)
Övriga	12 (5,0)	11 (4,7)
Ej insamlat eller rapporterat	2 (0,8)	0 (0)
ECOG-funktionsstatus, 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 risk vid diagnosen, n (%)		
Intermediär risk ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Hög risk ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Initial AML-klassificering, n (%)		
AML med recidiverande genetiska avvikelser	39 (16,4)	46 (19,7)
AML med myelodysplasirelaterade förändringar	49 (20,6)	42 (17,9)
Terapirelaterade myeloida neoplasier	2 (0,8)	0 (0)
AML utan närmare specifikation	148 (62,2)	145 (62,0)
Saknas	0 (0)	1 (0,4)

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Typ av AML, n (%)		
Primär (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundär	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD-status vid randomisering³, n (%)		
Negativ	133 (55,9)	111 (47,4)
Positiv	103 (43,3)	116 (49,6)
Saknas	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akut myeloisk leukemi, MDS = myelodysplastiskt syndrom, KMML = kronisk myelomonocytleukemi, ECOG = Eastern cooperative oncology group, CR = morfologisk komplett remission, CRi = morfologisk CR med inkomplett hematologiskt svar.

¹ Intermediär risk definierades som normal cytogenetik +8, t(9;11), övriga ej definierade.

² Hög risk definierades som komplex (≥ 3 avvikelser): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); eller t(9;22). Källa för intermediär och hög risk: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³MRD-status i benmärgen uppmättes under screeningperioden med flödescytometri och en sensitivitetsnivå på 0,1 %.

De flesta patienterna fick konsolideringsbehandling efter induktionsbehandling både i Onureg-armen (78 %) och i placeboarmen (82 %). Över 90 % av dessa patienter i respektive behandlingsarm fick 1 eller 2 cykler med konsolideringsbehandling efter induktion (tabell 4).

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

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

CR = fullständig remission; CRi = morfologisk CR med ofullständig återhämtning av blodkroppssantal.

^a Dessa patienter hade mindre än 5 % blaster i benmärgen vid baslinjen och såväl ANC $< 1 \times 10^9$ som trombocyter $< 100 \times 10^9$.

Effekten av Onureg hos vuxna patienter med AML fastställdes baserat på total överlevnad (OS) och recidivfri överlevnad (RFS).

Effektresultaten sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: CC-486-AML-001, effektnät (ITT-population)

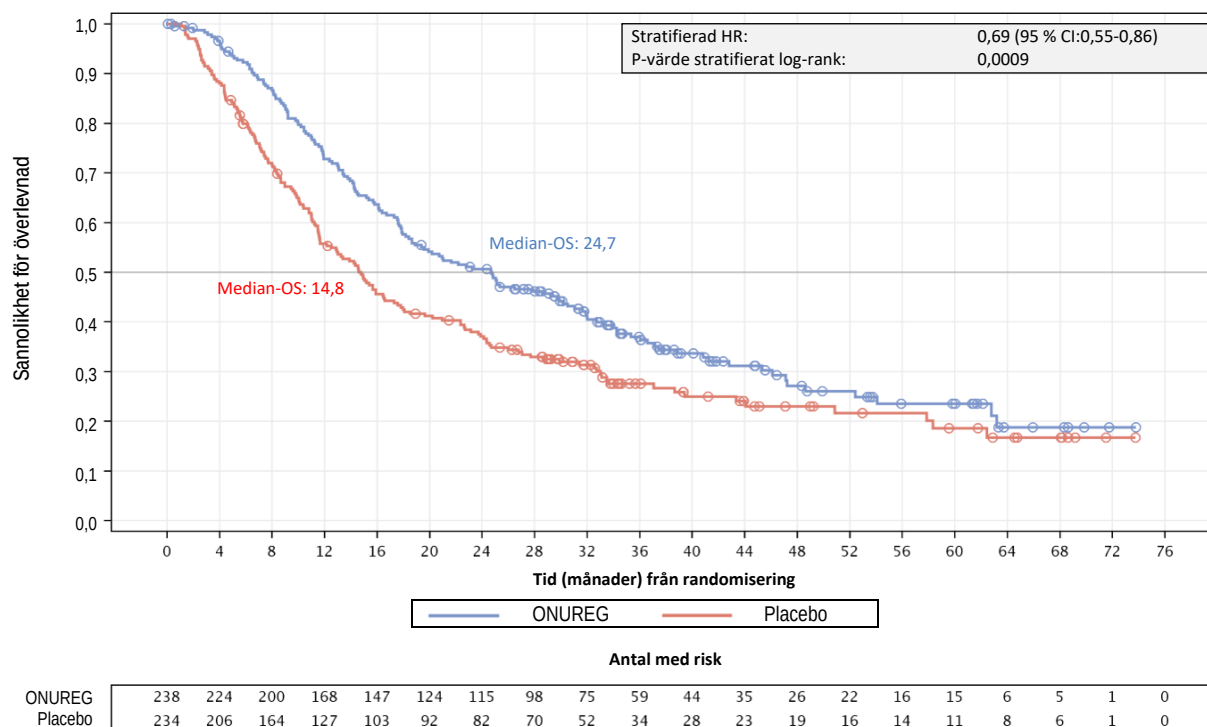
Effektmått	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Total överlevnad		
OS-händelser, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Median-OS, månader (95 % CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Riskkvot (95 % CI) p-värde	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Recidivfri överlevnad		
Händelser, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Median-RFS, månader (95 % CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Riskkvot (95 % CI) p-värde	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tid till recidiv		
Recidiverad, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediantid till recidiv, månader (95 % CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tid till behandlingsutsättning		
Avbruten behandling, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediantid till behandlingsutsättning, månader (95 % CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Behandling utsatt – sjukdomsrecidiv, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = Konfidensintervall.

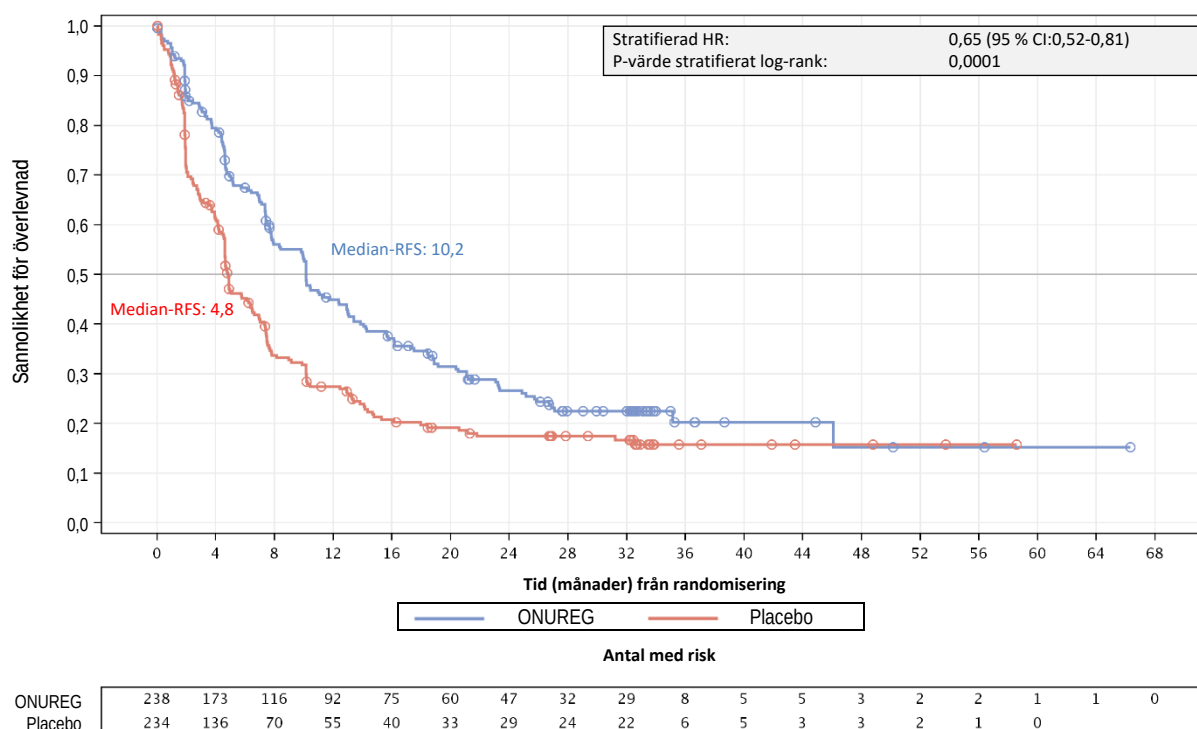
Förspecifierade undergruppsanalyser av OS och RFS visade en konsekvent behandlingseffekt för Onureg i demografiska och sjukdomsrelaterade undergrupper såsom cytogenetisk risk vid baslinjen, antal tidigare konsolideringscykler samt CR-/CRi-status.

Kaplan-Meier-kurvor visar resultaten för OS (se figur 1) och RFS (se figur 2).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad: Onureg jfr med placebo (ITT-population)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurva över recidivfri överlevnad Onureg jfr med placebo (ITT-population)



Hos de patienter vars doseringsschema utökades till 300 mg i 21 dagar på grund av sjukdomsrecidiv, var median-OS (22,8 månader för Onureg och 14,6 månader för placebo) och median-RFS (7,4 månader för Onureg och 4,6 månader för placebo) jämförbara med studieresultatet i stort.

Onureg uppvisade en gynnsam behandlingseffekt avseende OS jämfört med placebo, både hos MRD-positiva och MRD-negativa patienter (MRD = minimal residual disease). Behandlingseffekten

avseende OS var mer uttalad hos MRD-positiva patienter (HR = 0,69; 95 % CI: 0,51; 0,93) än hos MRD-negativa patienter (HR = 0,81; 95 % CI: 0,59; 1,12).

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL)

Hälsorelaterad livskvalitet analyserades med Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-fatigue) och EQ-5D-3L-index (Five dimensions three levels health utility index) och visuell analog skala (VAS). Vid baslinjen hade patienterna låga poäng på trötthet och en god nivå på HRQoL, som generellt var jämförbara med värdena hos den allmänna populationen i samma ålder. Denna HRQoL-nivå bibehölls över tid med Onureg, jämfört med vid baslinjen, och även jämfört med placebo. Både tiden till definitiv försämring och andelen patienter med kliniskt betydelsefull försämring var likartad hos patienter som fick Onureg och patienter som fick placebo. Totalt sett visade resultaten att HRQoL var likartade mellan Onureg- och placeboarmarna, utan någon kliniskt betydelsefull försämring över tid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Exponeringen var generellt sett linjär med dosproportionella ökningar av den systemiska exponeringen. Variabiliteten mellan försökspersonerna var omfattande. Geometriskt medelvärde (variationskoefficient [%CV]) C_{max} och AUC efter oral administrering av en engångsdos om 300 mg var 145,1 ng/ml (63,7) respektive 241,6 ng h/ml (64,5). Multipla doser vid den rekommenderade dosregimen resulterade inte i ackumulering av läkemedlet. Absorptionen av azacitidin var snabb med median T_{max} 1 timme efter dosen. Genomsnittlig oral biotillgänglighet jämfört med vid subkutan (s.c.) administrering var cirka 11 %.

Effekt av föda

Exponeringen av Onureg påverkades minimalt av föda. Onureg kan därför administreras med eller utan föda.

Distribution

Efter oral administrering var den geometriska genomsnittliga synbara distributionsvolymen 12,6 l/kg för en person som väger 70 kg. Azacitidin binds till plasmaproteiner mellan 6 till 12 %.

Metabolism

Baserat på *in vitro*-data förefaller metabolismen av azacitidin inte medieras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP). Azacitidin undergår spontan hydrolys och deaminering medierad av cytidindeaminas.

Eliminering

Geometrisk genomsnittlig synbar clearance var 1 242 l/timme och geometrisk genomsnittlig halveringstid var cirka 0,5 timmar. Efter intravenös administrering av ^{14}C -azacitidin till 5 cancerpatienter utsöndrades totalt 85 % av den radioaktiva dosen via urinen. Utsöndring via feces stod för < 1 % av den administrerade radioaktiva dosen under 3 dagar. Genomsnittlig utsöndring av radioaktivitet i urinen efter subkutan administrering av ^{14}C -azacitidin var 50 %. Mängden oförändrat azacitidin som återfanns i urinen jämfört med dosen var < 2 % efter subkutan (s.c.) eller oral administrering. Utsöndring via feces har inte uppmätts efter oral administrering.

Farmakodynamisk effekt

Den epigenetiska reglerande effekten av azacitidin på den totala minskningen av DNA-metylering i blodet kvarstod vid förlängd exponering för 300 mg dagligen i 14 eller 21 dagar i en 28-dagarscykel vid myeloida cancertyper, inklusive hos AML-patienter, i en fas 1/2-studie. Ett positivt samband observerades mellan plasmaexponeringen för azacitidin och den farmakodynamiska effekten i form av reducerad total DNA-metylering i blodet.

Särskilda populationer

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk (PK) analys av 286 AML-patienter hade ålder (46 till 93 år) inte någon kliniskt betydelsefull effekt på Onuregs farmakokinetik. Någon dosjustering av Onureg behövs därför inte grundat på ålder.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion påverkar sannolikt inte PK i någon kliniskt relevant omfattning eftersom azacitidin undergår spontan hydrolys och deaminering medierad av cytidindeaminas. I en populationsfarmakokinetisk analys fastställdes att ASAT (8 till 155 U/l, ALAT (5 till 185 U/l) och lätt leverfunktionsnedsättning ($BIL \leq ULN$ och $ASAT > ULN$, eller $BIL 1$ till $1,5 \times ULN$ oavsett ASAT) inte hade några kliniskt betydelsefulla effekter på azacitidins farmakokinetik. Effekterna av måttlig till grav leverfunktionsnedsättning ($BIL > 1,5 \times ULN$, oavsett ASAT) på azacitidins farmakokinetik är okända.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med cancer jämfördes farmakokinetiken för azacitidin hos 6 patienter med normal njurfunktion ($CrCl > 80$ ml/min) och 6 patienter med grav njurfunktionsnedsättning ($CrCl < 30$ ml/min) efter dagliga subkutana doser (dag 1 till och med 5) om $75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Grav njurfunktionsnedsättning ökade exponeringen för azacitidin med cirka 70 % efter en engångsdos och 41 % efter flera subkutana administreringar. Den ökade exponeringen stod inte i samband med någon ökning av biverkningar.

I en populationsfarmakokinetisk analys efter en dos om 300 mg Onureg fastställdes att patienter med lätt ($CrCl: \geq 60$ till < 90 ml/min), måttlig ($CrCl: \geq 30$ till < 60 ml/min), och svår ($CrCl: < 30$ ml/min) njurfunktionsnedsättning fick en ökning av AUC för azacitidin i plasma på 19 %, 25 % respektive 38 %. Effekten av gravt nedsatt njurfunktion på Onureg var densamma som i ovan beskrivna studie av nedsatt njurfunktion vid användning av injicerbart azacitidin (ca 40 % ökning av AUC). Exponeringen för azacitidin (AUC) är cirka 75 % lägre efter oral administrering än efter subkutan administrering. En ökning av exponeringen på cirka 40 % efter oral administrering anses därför fortfarande säker och tolererbar. Av detta skäl rekommenderas inte justering av Onureg-dosen till patienter med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning.

Etnicitet

Effekterna av etnicitet på Onuregs farmakokinetik är okända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en 14 dagar lång oral toxicitetsstudie på hund inträffade mortalitet vid doser på 8 och $16 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Maximal tolererad dos (MTD) var $4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Vid 1 eller alla doser hade pancytopeni observerats i samband med benmärgshypoplasi, lymfoidutarmning, körtel-/lumenvidgning och enstaka cellnekros i mukosala kryptor i tunn- och tjocktarm och/eller centrilobulär hepatocellulär vakuolisering. Vid maximal tolererad dos (MTD) hade dessa fynd delvis eller helt gått tillbaka efter 3 veckor. Efter parenteral dosering av azacitidin i jämförbara doser, observerades mortalitet och motsvarande toxiciteter i målorganen hos gnagare, hundar och apor. Icke-kliniska studier av azacitidin avseende toxicitet vid upprepad dos visade inte några särskilda risker för människa.

Azacitidin inducerar både genmutationer och kromosomavvikelser hos bakterie- och däggdjursceller *in vitro*. Potentiell karcinogenicitet hos azacitidin har utvärderats hos mus och råttor. Azacitidin inducerade tumörer i det hematopoetiska systemet hos honmöss när det administrerades intraperitonealt 3 gånger i veckan i 52 veckor. En ökad tumörincidens i det lymforetikulära systemet, lungor, mjölkkörtlar och hud sågs hos möss som behandlades intraperitonealt med azacitidin i 50 veckor. I en karcinogenicitetsstudie på råttor sågs en ökad incidens av testikeltumörer.

Tidiga studier av embryotoxicitet hos möss visade en frekvens på 44 % för intrauterin embryodöd (ökad resorption) efter en intraperitoneal engångsinjektion av azacitidin under organogenesen.

Missbildningar i hjärnan har påvisats hos möss som fick azacitidin vid eller före slutning av hårda gommen. Azacitidin orsakade inga biverkningar hos råttor när det gavs före implantationen, men var tydligt embryotoxiskt när det gavs under organogenesen. Fosterabnormiteter under organogenesen hos råttor inkluderade: CNS-anomalier (exencefali/encefalocele), extremitetsanomalier (mikromeli, klubbfoot, syndaktyli, oligodaktyli) och andra missbildningar (mikroftalmi, mikrognati, gastroschis, ödem och revbensabnormiteter).

Administrering av azacitidin till hanmöss före parning med obehandlade honmöss resulterade i minskad fertilitet och förlust av avkommor under efterföljande embryonal och postnatal utveckling. Behandling av hanråttor resulterade i minskad testikel- och bitestikelvikt, minskat spermieantal, minskade dräktighetsfrekvenser, ökat antal abnorma embryon och ökad förlust av embryon hos parade honråttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Kiseldioxidbehandlad mikrokristallin cellulosa (E460, E551)

Onureg 200 mg tablett, dragering

Rosa Opadry II innehållande:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Laktosmonohydrat

Polyetylenglykol/makrogol (E1521)

Triacetin (E1518)

Röd järnoxid (E172)

Onureg 300 mg tablett, dragering

Brun Opadry II innehållande:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Laktosmonohydrat

Polyetylenglykol/makrogol (E1521)

Triacetin (E1518)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i blister av nylon (OPA)/polyvinylklorid (PVC)/aluminium med aluminiumfolie.

Förpackning om 7 eller 14 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Onureg är ett cytostatikum. Om pulver från de filmdragerade tabletterna kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Om pulvret kommer i kontakt med slemhinnor ska området sköljas noga med vatten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter
azacitidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg azacitidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

Tabletterna får ej delas, krossas, lösas upp eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1556/001 (förpackning om 7 filmdragerade tabletter)
EU/1/21/1556/002 (förpackning om 14 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onureg 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter
azacitidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg azacitidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
7 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

Tabletterna får ej delas, krossas, lösas upp eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1556/003 (förpackning om 7 filmdragerade tabletter)
EU/1/21/1556/004 (förpackning om 14 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onureg 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onureg 200 mg tabletter
azacitidin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onureg 300 mg tabletter
azacitidin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter

azacitidin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Onureg är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Onureg
3. Hur du tar Onureg
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onureg ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Onureg är och vad det används för

Vad Onureg är

Onureg är ett läkemedel mot cancer som tillhör en läkemedelsgrupp som kallas antimetaboliter. Onureg innehåller den aktiva substansen azacitidin.

Vad Onureg används för

Onureg används för att behandla vuxna med akut myeloisk leukemi (AML). Det är en form av cancer som drabbar benmärgen och som kan leda till problem med att producera normala blodkroppar.

Onureg används för att hålla sjukdomen under kontroll (remission – när sjukdomen är lindrigare eller inte aktiv).

Hur Onureg verkar

Onureg verkar genom att förhindra att cancerceller växer. Azacitidin, den aktiva substansen i Onureg, verkar genom att förändra hur cellen aktiverar och inaktiverar gener. Det minskar också produktionen av nytt genetiskt material (RNA och DNA). Dessa mekanismer antas blockera tillväxt av cancerceller vid leukemi.

Tala med din läkare eller sjuksköterska om du har frågor om hur Onureg verkar och varför du har fått detta läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Onureg

Ta inte Onureg

- om du är allergisk mot azacitidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Blodprover

Du får lämna blodprover innan du börjar ta Onureg och även under tiden du behandlas med Onureg för att se att du har tillräckligt med blodkroppar och att levern och njurarna fungerar som de ska. Läkaren avgör hur ofta du behöver lämna blodprover.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom under behandlingen med Onureg:

- blåmärke eller blödning – kan orsakas av att du har lågt antal av en typ av blodkroppar som kallas blodplättar;
- feber – kan orsakas av en infektion på grund av att du har lågt antal vita blodkroppar, vilket kan vara livshotande;
- diarré, kräkning eller illamående.

Azacitidin kan orsaka en allvarlig immunreaktion som kallas ”differentieringssyndrom” (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

Läkaren kan behöva ändra dosen, göra ett uppehåll eller avbryta behandlingen med Onureg helt. Läkaren kan skriva ut andra läkemedel för att lindra dessa symtom.

Barn och ungdomar

Onureg rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Onureg

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det beror på att Onureg kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Andra läkemedel kan också påverka hur Onureg verkar.

Graviditet, preventivmedel och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Män ska inte skaffa barn under behandling med Onureg.

Graviditet

Du ska inte ta Onureg om du är gravid eftersom det kan skada barnet. Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandlingen.

Preventivmedel

Om du är en fertil kvinna ska du använda en effektiv preventivmetod medan du tar Onureg och upp till 6 månader efter avslutad behandling med Onureg. Män ska använda en effektiv preventivmetod medan de tar Onureg och upp till 3 månader efter avslutad behandling med Onureg.

Läkaren kommer att tala med er om vilken preventivmetod som är mest lämplig.

Amning

Amma inte medan du behandlas med Onureg eftersom det kan vara skadligt för ditt barn.

Fertilitet

Onureg kan påverka din förmåga att få barn. Rådgör med din läkare innan du använder det.

Körförmåga och användning av maskiner eller verktyg

Du kan känna dig trött, svag eller ha svårt att koncentrera dig. Om du märker av detta eller om du får andra biverkningar ska du inte köra bil eller använda maskiner eller verktyg.

Onureg innehåller laktos

Onureg innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Onureg innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Onureg

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Rekommenderad dos är 300 mg via munnen en gång dagligen.
- Läkaren kan minska dosen till 200 mg en gång dagligen.

Onureg ges i behandlingscykler om 28 dagar.

- Du tar Onureg varje dag de första 14 dagarna i varje 28 dagarscykel.
- Sedan följer en behandlingsfri period på 14 dagar under resten av cykeln.

Läkaren talar om för dig vilken dos du ska ta. Läkaren kan besluta att:

- förlänga behandlingstiden utöver de 14 dagarna i varje behandlingscykel
- minska dosen eller göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen
- förkorta behandlingstiden till 7 dagar.

Ta alltid Onureg enligt läkarens ordination.

Läkaren kommer att ge dig ett läkemedel för att minska illamående och kräkning. Du tar det 30 minuter innan varje Onureg-tablett, under den första och andra behandlingscykeln. Om det behövs, kommer din läkare att instruera dig om att ta det en längre tid.

Så här tar du detta läkemedel

- Ta Onureg en gång dagligen, vid samma tid varje dag.
- Svälj tabletterna hela med ett helt glas vatten.
- För att du säkert ska få rätt dos får du inte dela, krossa, lösa upp eller tugga tabletterna.
- Du kan ta tabletterna med mat eller mellan måltider.

Om du kräks när du har tagit en tablett ska du inte ta en ny dos den dagen. Vänta i stället till nästa dag och ta din schemalagda dos som vanligt. Ta inte två doser på samma dag.

Om du får pulver från en trasig tablett på huden ska du omedelbart tvätta huden noga med tvål och vatten. Om du får pulver i ögon, näsa eller mun, skölj området noga med vatten.

Om du har tagit för stor mängd av Onureg

Om du har tagit för många tabletter, kontakta läkare eller bege dig till sjukhuset direkt. Ta om möjligt med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Onureg

Om du har glömt att ta Onureg vid den vanliga tiden, ta din vanliga dos så snart du kommer ihåg det på samma dag, och ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd eller uppräkt tablett.

Om du slutar att ta Onureg

Sluta inte ta Onureg om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom under behandlingen med Onureg:

- blåmärke eller blödning – kan orsakas av att du har lågt antal av en typ av blodkroppar som kallas blodplättar;
- feber – kan orsakas av en infektion på grund av att du har lågt antal vita blodkroppar, vilket kan vara livshotande;
- diarré, kräkning eller illamående.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förstoppning
- magsmärtor
- infektion i näsa, bihålor och svalg
- infektion i lungorna (lunginflammation)
- trötthet eller svaghet
- minskad aptit
- smärta i olika delar av kroppen – kan vara allt från skärande smärta till molande värk
- stela leder
- ryggvärk.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensa
- urinvägsinfektion
- hösnuva
- oro
- viktninskning.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allvarlig immunreaktion (differentieringssyndrom) som kan orsaka feber, hosta, andningssvårigheter, hudutslag, minskad urin, lågt blodtryck (hypotoni), svullnad i armar eller ben och snabb viktuppgång.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Onureg ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistern och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är azacitidin. Varje filmdragerad tablett innehåller antingen 200 mg eller 300 mg azacitidin.
- Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E572), mannitol (E421) och kiseldioxidbehandlad mikrokristallin cellulosa (E460, E551).
- Drageringen på 200 mg tablett – Rosa Opadry II innehåller: hypromellos (E464), titandioxid (E171), laktosmonohydrat, polyetylenglykol/makrogol (E1521), triacetin (E1518) och röd järnoxid (E172). Se avsnitt 2 "Onureg innehåller natrium".
- Drageringen på 300 mg tablett – Brun Opadry II innehåller: hypromellos (E464), titandioxid (E171), laktosmonohydrat, polyetylenglykol/makrogol (E1521), triacetin (E1518), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172). Se avsnitt 2 "Onureg innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Onureg 200 mg filmdragerade tabletter är rosa och ovala med "200"präglat på ena sidan och "ONU" på den andra sidan.

Onureg 300 mg filmdragerade tabletter är bruna och ovala med "300"präglat på ena sidan och "ONU" på den andra sidan.

De filmdragerade tabletterna är förpackade i aluminiumblister.

Varje förpackning innehåller 7 eller 14 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.