

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg asatsitidiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,61 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg asatsitidiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5,42 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, 17,0 x 7,6 mm, ühel küljel pimetrükk „200“ ja teisel küljel „ONU“.

Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruun ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, 19,0 x 9,0 mm, ühel küljel pimetrükk „300“ ja teisel küljel „ONU“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Onureg on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on pärast induktsioonravi (koos konsolideeriva raviga või ilma) saavutatud täielik remissioon või täielik remissioon koos verepildi mittetäieliku taastumisega ning kes ei vaja vereloome tüvirakkude siirdamist, sealhulgas need, kes on otsustanud sellest loobuda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Onuregiga peab alustama ja jälgima kemoterapeutikumide kasutamise alal kogenud arst.

Esimese kahe ravitsükli ajal tuleb patsientidele 30 minutit enne iga Onuregi annust manustada antiemeetikumi. Kui iiveldust ja oksendamist ei ole esinenud, võib pärast teist tsüklit antiemeetilise profülaktika vahele jätta (vt lõik 4.4).

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg asatsitidiini suu kaudu üks kord ööpäevas. Iga korduv tsükkel koosneb 14-päevasest raviperiодist, millele järgneb 14-päevane ravivaba periood (28-päevane ravitsükkel).

Ravi Onuregiga peab jätkama seni, kuni perifeerses veres või lüuüdis ei ole rohkem kui 15% blaste või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt annustamisskeemi muutmise juhiseid haiguse retsidiivi korral).

Ekspositsiooni, annuse ja raviskeemi erinevuste tõttu ei tohi Onuregi ja süstitavat asatsitidiini üksteisega asendada. Tervishoiutõõtajatel on soovitatav kontrollida ravimi nime, annust ja manustamisteed.

Laboratoorsed analüüsid

Enne ravi alustamist tuleb teha hemogramm. Samuti on hemogramm soovitatav teha esimese kahe tsükli (56 päeva) kestel üle nädala, pärast annuse kohandamist järgmise kahe tsükli kestel üle nädala ning seejärel üks kord kuus enne iga järgmise ravitsükli alustamist (vt lõik 4.4).

Annustamisskeemi muutmine ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) retsidiivi korral

Haiguse retsidiivi korral, kui perifeerses veres või lüuüdis on 5% kuni 15% blaste, tuleb kliinilise hinnangu järgi kaaluda raviskeemi pikendamist korduvates 28-päevastes tsüklites 14 päeva asemel 21 päevani. Manustamisperioodi pikkus 28 päeva jooksul ei tohi ületada 21 päeva. Ravi Onuregiga tuleb katkestada kui perifeerses veres või lüuüdis on rohkem kui 15% blaste või kui arst peab seda vajalikuks.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse muutmise juhised põhinevad kliinilistel ja laboratoorsetel leidudel (vt tabel 1).

Tabel 1. Annuse kohandamine hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral

Kriteeriumid*	Soovitav tegevus
4. astme neutropeenia või 3. astme neutropeenia koos palavikuga	<u>Esmane avaldumine</u> - Katkestada ravi Onuregiga. Kui neutrofiilide arv on taastunud 2. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli sama annusega. - Kliinilise näidustuse korral kasutada toetavat ravi, nt granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (<i>granulocyte colony stimulating factor</i>, GCSF) (vt lõik 4.4). <u>Avaldumine kahes järjestikuses tsüklis</u> - Katkestada ravi Onuregiga. Kui neutrofiilide arv on taastunud 2. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli vähendatud annusega (200 mg). - Kui patsiendil pärast annuse vähendamist toksilisus püsib, lühendada ravi kestust 7 päeva võrra. - Kui pärast annuse vähendamist ja skeemi lühendamist toksilisus püsib või tekib uuesti, katkestada ravi Onuregiga. - Kliinilise näidustuse korral kasutada toetavat ravi, nt GCSF-i (vt lõik 4.4).
4. astme trombotsütopeenia või 3. astme trombotsütopeenia koos veritsusega	<u>Esmane avaldumine</u> - Katkestada ravi Onuregiga. Kui trombotsüütide arv on taastunud 2. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli sama annusega. <u>Avaldumine kahes järjestikuses tsüklis</u> - Katkestada ravi Onuregiga. Kui trombotsüütide arv on taastunud 2. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli vähendatud annusega (200 mg). - Kui patsiendil pärast annuse vähendamist toksilisus püsib, lühendada ravi kestust 7 päeva võrra. - Kui pärast annuse vähendamist ja skeemi lühendamist toksilisus püsib või tekib uuesti, katkestada ravi Onuregiga.

Kriteeriumid*	Soovitav tegevus
3. või kõrgema astme iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus	- Katkestada ravi Onuregiga. Kui toksilisus on taandunud 1. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli sama annusega. - Kasutada toetavat ravi, nt antiemeetikumid, ja ravida kõhulahtisust kohe sümptomite tekkides (vt lõik 4.4). - Kui nähud tekivad uuesti, katkestada ravimi manustamine, kuni nähud on taandunud 1. või madalama astmeni, ja vähendada annust 200 mg-ni. - Kui patsiendil pärast annuse vähendamist toksilisus püsib, lühendada ravi kestust 7 päeva võrra. - Kui pärast annuse vähendamist ja skeemi lühendamist toksilisus püsib või tekib uuesti, katkestada ravi Onuregiga.
Muud 3. või kõrgema astme mittehematoloogilised nähud	- Katkestada ravi Onuregiga ja rakendada toetavat ravi vastavalt kohalikele soovistustele. Kui toksilisus on taandunud 1. või madalama astmeni, jätkata ravitsükli sama annusega. - Kui toksilisus tekib uuesti, katkestada Onuregi manustamine, kuni nähud on taandunud 1. või madalama astmeni, ja vähendada annust 200 mg-ni. - Kui patsiendil pärast annuse vähendamist toksilisus püsib, lühendada ravi kestust 7 päeva võrra. - Kui pärast annuse vähendamist ja skeemi lühendamist toksilisus püsib või tekib uuesti, katkestada ravi Onuregiga.

* 1. aste on kerge, 2. aste on keskmine, 3. aste on raske, 4. aste on eluohtlik. Toksilisuse raskusastmed vastavad USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtse terminoloogia kriteeriumite versioonile 4.3 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Vahelejäänud või hilineunud annused

Kui Onuregi annus jääb vahele või see jääb tavapärasel ajal võtmata, tuleb annus võtta samal päeval niipea kui võimalik. Järgmine ettenähtud annus tuleb võtta järgmisel päeval tavalisel ajal. Ühel päeval ei tohi võtta kahte annust.

Kui annus on välja oksendatud, ei tohi samal päeval teist annust võtta. Selle asemel tuleb jätkata annuse manustamisega järgmisel päeval tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamise soovitusi üle 65 aasta vanustele patsientidele ei ole (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Onuregi võib kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele manustada ilma algannust kohandamata (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin (BIL) $\leq$ normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $>$ ULN, või BIL $1...1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Mõõduka (BIL $> 1,5...3 \times$ ULN) ja raske (BIL $> 3 \times$ ULN) maksakahjustusega patsiente tuleb kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida ja annust vastavalt vajadusele kohandada (vt tabel 1).

Lapsed

Onuregi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onureg on suukaudne.

Onuregi võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, iga päev umbes samal kellaajal. Tablette ei tohi poolitada, purustada, lahustada ega närida (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus

Onuregiga ravimise ajal võib tekkida neutropeenias, trombotsütoopenias ja febrilne neutropeenias (esinemissagedused vt lõik 4.8). Hematoloogilise toksilisuse vähendamiseks võib olla vajalik Onuregiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine. Patsientidele tuleb öelda, et nad palavikuepisoodidest kiiresti teataksid. Väikese trombotsüütide arvuga patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid veritsuse varajastest sümptomitest. Patsiendi individuaalsete näitajate, ravivastuse ja kehtivate kliiniliste juhiste järgi tuleb tagada toetav ravi, näiteks antibiootikumid ja/või palavikuvastased ravimid infektsiooni/palaviku raviks ning neutropeenias korral GCSF (vt lõik 4.2, tabel 1).

Enne ravi alustamist tuleb teha hemogramm. Samuti on hemogramm soovitatav teha esimese kahe tsükli (56 päeva) kestel üle nädala, pärast annuse kohandamist järgmise kahe tsükli kestel üle nädala ning seejärel üks kord kuus enne iga järgmise ravitsükli alustamist.

Mööduka (üldbilirubiin $> 1,5...3 \times \text{ULN}$) ja raske (üldbilirubiin $> 3 \times \text{ULN}$) maksakahjustusega patsiente tuleb kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida ja annust vastavalt vajadusele kohandada (vt lõik 4.2, tabel 1).

Diferentseerumissündroom

Suukaudset asatsitidiini saavatel patsientidel on teatatud diferentseerumissündroomi (nimetatakse ka retinoehappe sündroomiks) juhtudest. Diferentseerumissündroom võib olla surmaga lõppev ning selle sümptomid ja kliinilised leiud hõlmavad hingamispuudulikkust, kopsuinfiltraate, palavikku, löövet, kopsuödeemi, perifeerset ödeemi, kiiret kehakaalu tõusu, pleuraefusioone, perikardi efusioone, hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häireid (vt lõik 4.8). Diferentseerumissündroomi sümptomite või nähtude esmakordsel ilmnemisel tuleb kaaluda ravi suure annusega intravenoossete kortikosteroididega ja hemodünaamilist jälgimist. Kaaluda tuleb suukaudse asatsitidiini ajutist katkestamist kuni sümptomite kadumiseni ning ravi jätkamisel tuleb olla ettevaatlik.

Gastrointestinaalne toksilisus

Onuregiga ravitud patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed seotud gastrointestinaalse toksilisusega (vt lõik 4.8). Onureg-ravi kahes esimeses tsükliis tuleb patsientidele manustada profülaktilisi antiemeetilisi preparaate (vt lõik 4.2). Kõhulahtisust tuleb ravida kohe sümptomite ilmnemisel. Gastrointestinaalse toksilisuse vähendamiseks võib olla vajalik Onureg-ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Laktoositalumatus

Onuregi tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid ravimite koostoimete uuringuid asatsitidiiniga ei ole läbi viidud.

Samalaadisel manustamisel teiste kasvajatavastaste ravimitega on soovitatav olla ettevaatlik ja patsienti jälgida, sest ei saa välistada antagonistlikku, aditiivset või sünergilist farmakodünaamilist toimet. Need toimed võivad sõltuda annusest ning manustamise järjekorrast ja ajakavast.

Manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega (omeprasool) mõjutas Onuregi ekspositsiooni minimaalselt. Seega ei ole Onuregi annuse muutmine vajalik manustamisel koos prootonpumba inhibiitoritega või muude pH modifikaatoritega.

Asatsitidiini *in vitro* uuringus inimese maksa fraktsioonidega leiti, et asatsitidiin ei metaboliseeru tsütokroom P450 isovormide (CYP-id) vahendusel. Seega peetakse koostoimeid CYP indutseerijate või inhibiitoritega ebatõenäoliseks (vt lõik 5.2).

Asatsitidiini kliiniliselt oluline tsütokroom P450 substraatide metabolismi inhibeeriv või indutseeriv toime on ebatõenäoline (vt lõik 5.2). Kui Onuregi manustatakse koos P-glükoproteiini (P-gp) substraatide, rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), orgaaniliste anioonide transportvalkude (*organic anion transporters*, OAT) OAT1 ja OAT3, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 ja OATP1B3 või orgaaniliste katioonide transportvalgu (*organic cation transporter*, OCT) OCT2-ga, ei ole raviainete kliiniliselt olulisi omavahelisi koostoimeid oodata.

Asatsitidiin ei ole P-gp substraat, seega ei ole oodata koostoimeid P-gp indutseerijate ega inhibiitoriga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel ei ole soovitatav ravi ajal last eostada ja nad peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasedus

Onuregi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed hiirte ja rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Loomkatsete tulemuste ja toimemehhanismi põhjal ei ole Onuregi soovitatav raseduse ajal (eelkõige esimesel trimestril, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik) ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Igal üksikjuhul tuleb kaaluda ravist saadavat kasu ja

võimalikku riski lootele. Kui patsient või tema partner rasestub Onuregi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas asatsitidiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu imetatavale lapsele on imetamine ravi ajal Onuregiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed asatsitidiini mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomadel on dokumenteeritud asatsitidiini kõrvaltoimeid isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3). Patsiendid, kes soovivad last saada, tuleb enne Onuregiga ravi alustamist suunata viljakusnõustaja juurde ja soovitada munarakkude või sperma krüokonserveerimist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onureg mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Seoses Onuregi kasutamisega on teatatud väsimusest. Seega on soovitatav autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on iiveldus (64,8%), oksendamine (59,7%), kõhulahtisus (50,4%), neutropeenia (44,5%), väsimus/asteenia (44,1%)⁵, kõhukinnisus (38,6%), trombotsütopeenia (33,5%), kõhuvalu (21,6%)⁴, hingamisteede infektsioon (17%)², liigesevalu (13,6%), vähenenud söögiisu (12,7%), febrilne neutropeenia (11,9%), seljavalu (11,9%), leukopeenia (10,6%), jäsemevalu (10,6%) ja pneumoonia (10,2%)¹.

Rasked kõrvaltoimed tekkisid 16,1%-l Onuregi saavatest patsientidest. Kõige sagedamini esinevad rasked kõrvaltoimed on febrilne neutropeenia (6,8%) ja pneumoonia (5,1%)¹.

Ravi Onuregiga lõpetati kõrvaltoime tõttu püsivalt 6,8%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravi püsivalt lõpetada, on iiveldus (2,1%), kõhulahtisus (1,7%) ja oksendamine (1,3%).

Ravi Onuregiga tuli kõrvaltoime tõttu ajutiselt katkestada 36,4%-l patsientidest. Kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravi ajutiselt katkestada, olid muu hulgas neutropeenia (19,9%), trombotsütopeenia (8,5%), iiveldus (5,5%), kõhulahtisus (4,2%), oksendamine (3,8%), pneumoonia (3,4%)¹, leukopeenia (2,5%), febrilne neutropeenia (2,1%) ja kõhuvalu (2,1%)⁴.

Kõrvaltoime tõttu tuli annust vähendada 14%-l Onuregi saanud patsientidest. Kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja annust vähendada, olid muu hulgas neutropeenia (5,5%), kõhulahtisus (3,4%), trombotsütopeenia (1,7%) ja iiveldus (1,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on esitatud Onuregi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud kõrvaltoimed esinemissageduse kategooriate kaupa. Keskstes III faasi uuringus sai Onuregi kokku 236 patsienti. Onuregi rühmas oli ravi kestuse mediaan 11,6 kuud (vahemik: 0,5...74,3 kuud).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud

raskuse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed on allolevas tabelis esitatud suurima täheldatud esinemissageduse järgi.

Tabel 2. Kõrvaltoimed Onuregi säilitusraviks saavatel ÄML-iga patsientidel

Organsüsteemi klass	Kõik esinemissagedused^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Väga sage</u> Pneumoonia^{1, 6}, Hingamisteede infektsioon² <u>Sage</u> Sepsis, Gripp, Kuseteede infektsioon³, Bronhiit, Riniit <u>Aeg-ajalt</u> Neutropeeniline sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<u>Teadmata</u> Diferentseerumissündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> Neutropeenia, Trombotsütopeenia⁶, Febriilne neutropeenia⁶, Leukopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> Vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	<u>Sage</u> Ärevus
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> Iiveldus, Oksendamine, Kõhulahtisus, Kõhukinnisus, Kõhuvalu⁴
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Väga sage</u> Liigesevalu, Seljavalu, Jäsemevalu

Organsüsteemi klass	Kõik esinemissagedused ^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus/asteenia ⁵
Uuringud	Sage Kehakaalu vähenemine

^a Kõik kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 5,0% patsientidest Onuregi rühmas ja vähemalt 2,0% suurema esinemissagedusega kui platseeborühmas.

¹ Rühmitatud terminite hulka kuuluvad pneumoonia, bronhopulmonaalne aspergilloos, kopsuinfektsioon, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia, atüüpiline pneumoonia, bakteriaalne pneumoonia ja fungaalne pneumoonia.

² Rühmitatud terminite hulka kuuluvad ülemiste hingamisteede infektsioon, hingamisteede infektsioon ja hingamisteede viirusinfektsioon.

³ Rühmitatud terminite hulka kuuluvad kuseteede infektsioon, kuseteede bakteriaalne infektsioon, *Escherichia* tekkene kuseteede infektsioon ja tsüstiit.

⁴ Rühmitatud terminite hulka kuuluvad kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus ja mao-soolevalu.

⁵ Rühmitatud terminite hulka kuuluvad väsimus ja asteenia.

⁶ Kõrvaltoimed, millest vähemalt ühte peeti eluohtlikuks (kui kõrvaltoime tulemus oli surmlõpe, lisati see surmajuhtude hulka).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus

Onuregiga ravitud patsientidel olid sageli teatatud kõrvaltoimed esmane või halvenev 3. või kõrgema astme neutropeenias (41,1%), trombotsütopeenias (22,5%) või febrilne neutropeenia (11,4%). Esimese kahe tsükli jooksul avaldus 3. või 4. astme neutropeenias, trombotsütopeenias või febrilne neutropeenia esmakordselt vastavalt 19,9%, 10,6% ja 1,7%-l Onuregiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.2).

Gastrointestinaalne toksilisus

Onuregiga ravitud patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed seotud gastrointestinaalse toksilisusega. Onuregiga ravitud patsientidel teatati iiveldusest (64,8%), oksendamisest (59,7%) ja kõhulahtisusest (50,4%). Onuregiga ravitud patsientidest tekkis 3. või kõrgema astme kõhulahtisus 5,1%-l ning 3. või kõrgema astme oksendamine ja iiveldus vastavalt 3,0%-l ja 2,5%-l. Esimese kahe tsükli jooksul avaldus 3. või 4. astme iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus esmakordselt vastavalt 1,7%, 3,0% ja 1,3%-l Onuregiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb jälgida patsiendi verepilti ning rakendada vastavalt vajadusele ja kohalikele soovitudele toetavat ravi. Teadaolevalt ei ole Onuregi üleannustamisele spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, pürimidiini analoogid, ATC-kood: L01BC07

Toimemehhanism

Asatsitidiin on DNA metüültransferaasi inhibiitor ja epigeneetiline modifikaator. Pärast rakku haaramist ja ensümaatilist biotransformatsiooni nukleotiid-trifosfaatideks liitub asatsitidiin DNA ja RNA-ga. Asatsitidiini liitumine ÄML-i rakkude DNA-ga modifitseeris DNA metüültransferaasi inhibeerimise teel epigeneetilisi radu ja vähendas DNA metüleerimist. See põhjustas geeniekspressiooni muutusi, sealhulgas kasvaja supressiooni, immuunradu, rakutsükli ja rakkude diferentseerumist reguleerivate geenide taasavaldumist. Asatsitidiini liitumine ÄML-i rakkude RNA-ga pärssis RNA metüültransferaasi, vähendas RNA metüleerimist, RNA stabiilsust ja valkude sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Onuregi efektiivsust ja ohutust uuriti ühes mitmekeskses platseebokontrolliga III faasi uuringus QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), mille ülesehitus oli topeltpime, randomiseeritud ja paralleelrühmadega ning kus hinnati Onuregi kui ÄML-iga patsientide säilitusravi võrreldes platseeboga. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli *de novo* ÄML, teisene ÄML eelnevalt diagnoositud müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) korral või krooniline müelomonotsütleukeemia; patsientide vanus oli ≥ 55 aastat ja nad olid pärast intensiivset induktsioonkeemiaravi (kas koos konsolideeriva raviga või ilma) 4 kuuga (+/- 7 päeva) saavutanud esimese täieliku remissiooni (*complete remission*, CR) või täieliku remissiooni koos verepildi mittetäieliku taastumisega (CRi). Randomiseerimise ajal ei olnud patsiendid vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud ning kaasati ainult patsiendid, kellel ei olnud tüvirakkude doonorit või kes olid otsustanud vereloome tüvirakkude siirdamisest loobuda.

Mõlema ravirühma patsiendid said vajaduse korral uuringuarsti äranägemisel parimat toetavat ravi. Parima toetava ravi hulka kuulusid muu hulgas, aga mitte ainult, erütrotsüütide ülekanded, trombotsüütide ülekanded, erütropoeesi stimuleerivad ained, antibiootiline, viirusevastane ja/või seenevastane ravi, GCSF, antiemeetiline ravi ja ravitoitmine.

Patsientidele, kes olid pärast intensiivse induktsioonravi lõpuleviimist (koos konsolideeriva raviga või ilma) saavutanud täieliku remissiooni või täieliku remissiooni koos verepildi mittetäieliku taastumisega, manustati iga 28-päevase tsükli 1. kuni 14. päevani üks kord ööpäevas Onuregi 300 mg (N = 236) või platseebot (N = 233). Haiguse retsidiivi korral (perifeerses veres või luuüdis 5% kuni 15% blaste) pikendati kliinilise otsuse põhjal korduvate 28-päevaste ravitsükli annustamisperioodi 21 päevani. Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni (perifeerses veres või luuüdis täheldati rohkem kui 15% blaste) või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Onuregi ja platseebo ravirühmadesse randomiseeriti kokku 472 patsienti suhtega 1 : 1. Ravirühmade ravieelsed demograafilised ja ÄML-iga patsientide haigusega seotud näitajad tasakaalustati, nagu näidatud tabelis 3. Onuregi rühmas oli ravi kestuse mediaan 11,6 kuud (vahemik: 0,5...74,3 kuud) võrreldes 5,7 kuuga (vahemik: 0,7...68,5 kuud) platseeborühmas. ÄML-i retsidiivi tõttu pikendati annustamisperioodi (300 mg üks kord ööpäevas) 21 päevani kokku 51 patsiendil (21%), kes said Onuregi, ja 40 patsiendil (17%), kes said platseebot.

III faasi uuringus ravi saanud 469 patsiendist olid 61% (285/469) 65 aasta vanused või vanemad ja 11% (51/469) 75 aasta vanused või vanemad. Nende ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud Onuregi ohutuses ega efektiivsuses mingeid üldisi erinevusi.

Tabel 3. Ravieelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringus CC-486-AML-001

Parameeter	Onureg (N = 238)	Platseebo (N = 234)
Vanus (aastad)		
Mediaan (min, max)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Vanusekategooria, n (%)		
< 65 aastat	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 aastat < 75 aastat	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 aastat	28 (11,8)	24 (10,3)
Sugu, n (%)		
Mees	118 (49,6)	127 (54,3)
Naine	120 (50,4)	107 (45,7)
Rass, n (%)		
Valgenahalised	216 (90,8)	197 (84,2)
Mustanahalised või afroameeriklased	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiaadid	6 (2,5)	20 (8,5)
Muu	12 (5,0)	11 (4,7)
Kogumata/registreerimata	2 (0,8)	0 (0)
Sooritusvõime ECOG järgi 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)
Tsütogeneetilise riski staatus diagnoosimisel, n (%)		
Keskmine risk ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Suur risk ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Esialgne ÄML-i klassifikatsioon, n (%)		
Korduvate geneetiliste häiretega ÄML	39 (16,4)	46 (19,7)
Müelodüsplastiliste muutustega ÄML	49 (20,6)	42 (17,9)
Raviga seotud müeloidsed kasvaja	2 (0,8)	0 (0)
Teisiti täpsustamata ÄML	148 (62,2)	145 (62,0)
Puudub	0 (0)	1 (0,4)
ÄML-i tüüp, n (%)		
Esmane (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Teisene	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD staatus randomiseerimisel³, n (%)		
Negatiivne	133 (55,9)	111 (47,4)
Positiivne	103 (43,3)	116 (49,6)
Puudub	2 (0,8)	7 (3,0)

ÄML = äge müeloidne leukeemia, MDS = müelodüsplastiline sündroom, CMML = krooniline müelomonotsüüt leukeemia, ECOG = Ida onkoloogiaalane koostöörühm (*Eastern Cooperative Oncology Group*), CR = morfoloogiliselt täielik remissioon (*Morphologic Complete Remission*), CRi = morfoloogiliselt täielik remissioon koos verepildi mittetäieliku taastumisega (*Morphologic complete remission with incomplete blood count recovery*)

¹ Keskmine risk määratleti kui normaalne tsütogeneetika +8, t(9;11), või määratlemata muu.

² Ebasoodne risk määratleti kui kompleks (≥ 3 anomaaliat): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - mitte t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); või t(9;22). Keskmise ja ebasoodsa riski määratluse allikas: „*National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML*“.

³ MRD staatus luuüdis mõndeti sõelumisperioodil voolutsütomeetrisel analüüsil tundlikkustasemega 0,1%.

Pärast induktsioonravi sai enamik patsientidest konsolideerivat ravi nii Onuregi ravirühmas (78%) kui ka platseeborühmas (82%); rohkem kui 90% neist patsientidest kummaski ravirühmas said pärast induktsioonravi 1 või 2 tsüklit konsolideerivat ravi (tabel 4).

Tabel 4. Konsolideeriv ravi uuringus CC-486-AML-001

Parameeter	Onureg (N = 238)	Platseebo (N = 234)
Said pärast induktsioonravi konsolideerivat ravi		
Jah, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 tsükel, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 tsüklit, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 tsüklit, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ei, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi staatus randomiseerimisel		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Mitte CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Puudub, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = täielik remissioon (*Complete Remission*), CRi = morfoloogiline CR koos verepildi mittetäieliku taastumisega (*Morphologic CR with incomplete blood count recovery*).

^a Neil patsientidel oli ravieelselt luuüdis vähem kui 5% blaste ning neutrofiilide absoluutarv $< 1 \times 10^9$ ja trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9$.

Onuregi efektiivsus ÄML-iga täiskasvanud patsientidel tõestati üldise elulemuse (*overall survival*, OS) ja retsidiiviva elulemuse (*relapse-free survival*, RFS) põhjal.

Efektiivsustulemuste kokkuvõte on tabelis 5.

Tabel 5. CC-486-AML-001 efektiivsustulemused (ravikavatsuslik (*intention to treat*, ITT) populatsioon)

Tulemusnäitajad	Onureg (N = 238)	Platseebo (N = 234)
Üldine elulemus		
Üldise elulemuse juhud, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) p-väärtus	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Retsidiiviva elulemus		
Juhud, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Retsidiiviva elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) p-väärtus	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Aeg retsidiivini		
Retsidiiv, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediaanaeg retsidiivini kuudes (95% CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

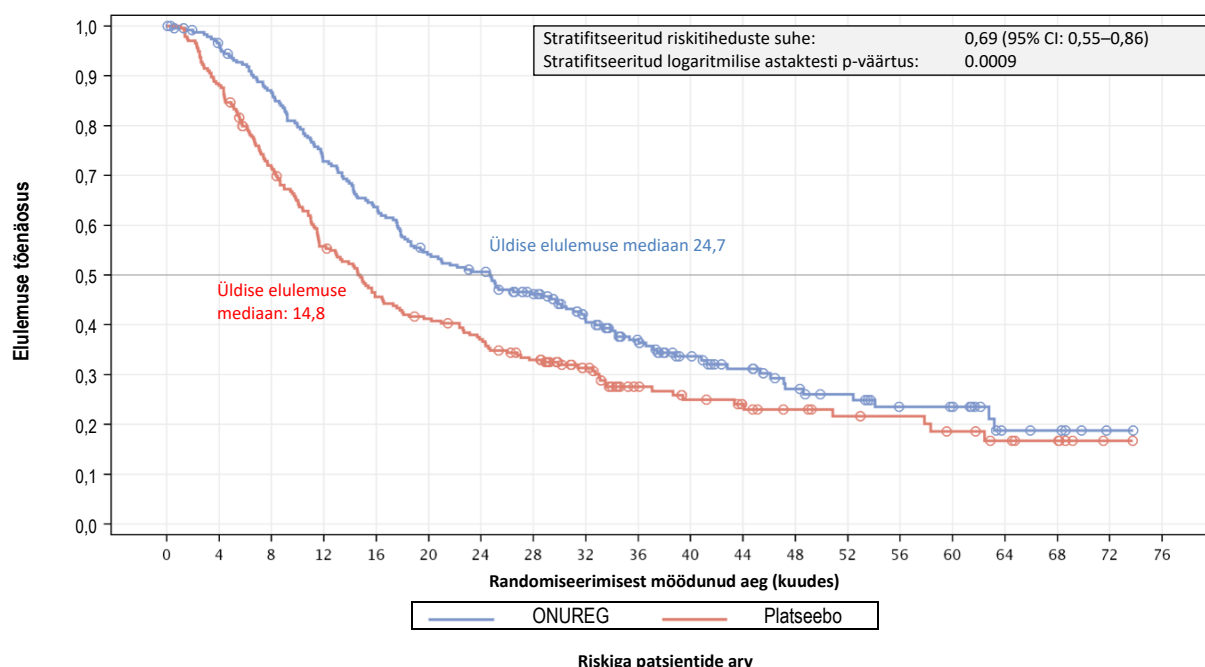
Tulemusnäitajad	Onureg (N = 238)	Platseebo (N = 234)
Aeg ravi katkestamiseni		
Ravi katkestatud, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediaanaeg ravi katkestamiseni, kuudes (95% CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Ravi katkestatud – haiguse retsidiiv, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI (confidence interval)= usaldusvahemik

Eel määratletud alarühmade üldise elulemuse ja retsidiivivaba elulemuse analüüsid näitasid, et Onuregil oli demograafiliste näitajate ja haiguse järgi (sealhulgas tsütogeneetiline risk, eelnevalt saadud konsolideeriva ravi tsüklite arv ja CR/CRi staatus) jaotatud alarühmades ühtlane ravivastus.

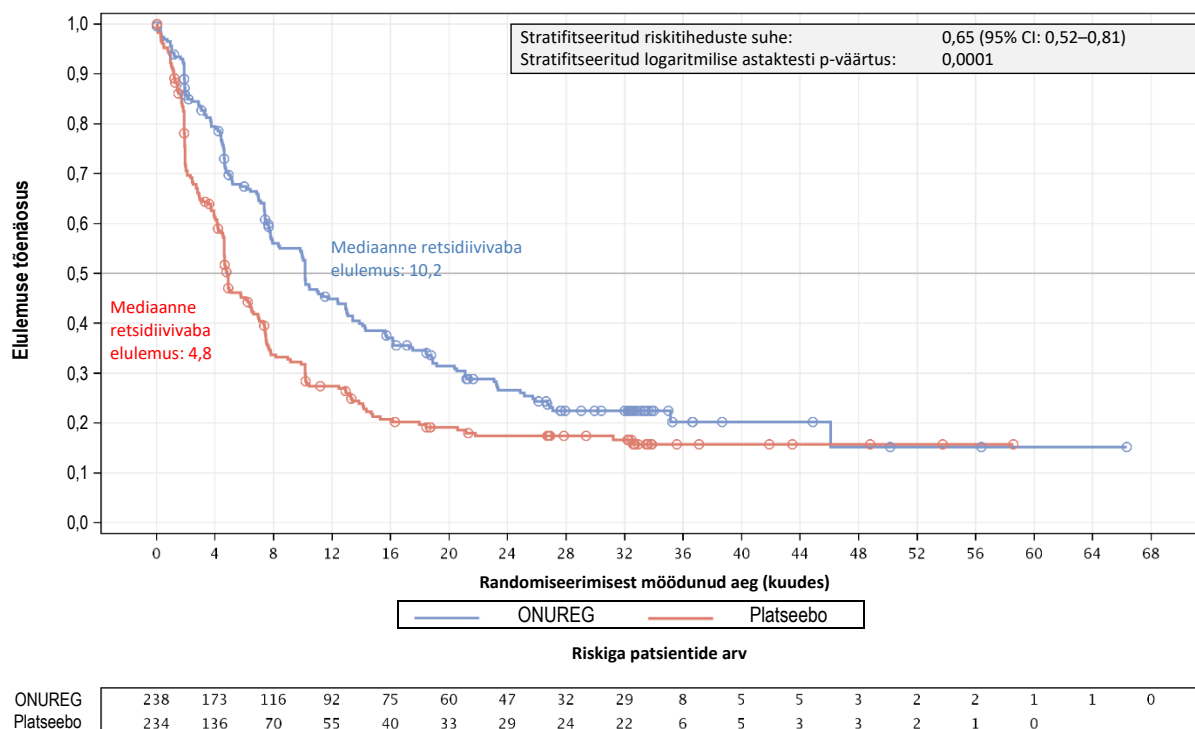
Kaplani-Meieri kõver kujutab üldise elulemuse (vt joonis 1) ja retsidiivivaba elulemuse (vt joonis 2) tulemusi.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver: Onureg versus platseebo (ITT-populatsioon)



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

Joonis 2. Retsidiivivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver: Onureg versus platseebo (ITT-populatsioon)



Patsientidel, kellel haiguse retsidiivi tõttu 300 mg annustamisperioodi 21 päevani pikendati, olid üldise elumuse mediaan (22,8 kuud Onuregiga ja 14,6 kuud platseeboga) ning retsidiivivaba elumuse mediaan (7,4 kuud Onuregiga ja 4,6 kuud platseeboga) võrreldavad uuringu üldtulemustega.

Nii minimaalse residuaalse haigusega patsientidel (MRD-positiivsed) kui ka MRD-negatiivsetel patsientidel tõestati Onureg-ravi soodne mõju üldisele elumusele. Ravi soodne mõju üldisele elumusele oli märgatavam MRD-positiivsetel patsientidel (HR = 0,69; 95% CI: 0,51; 0,93) kui MRD-negatiivsetel patsientidel (HR = 0,81; 95% CI: (0,59; 1,12)).

Tervisega seotud elukvaliteet (Health Related Quality of Life, HRQoL)

HRQoL-i hinnati kroonilise haiguse funktsionaalse hindamise väsimuse skaalal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue scale*, FACIT – *fatigue scale*) ning tervishoiuteenuste kasutamise indeksi viiemõõtmelisel ja kolmeastmelisel skaalal (*Five Dimensions Three Levels* (EQ-5D-3L) *Health Utility Index*) ja visuaalsel analoogskaalal (VAS). Ravieelselt oli patsientidel madal väsimustase ja hea HRQoL, mis olid üldiselt võrreldavad samas vanuses üldpopulatsiooniga. Onuregi kasutamisel püsis see HRQoL tase ajas nii ravieelsega kui ka platseeboga võrreldes. Nii aeg seisundi lõpliku halvenemiseni kui ka kliiniliselt olulise halvenemisega patsientide osakaal leiti Onuregi ja platseebo saajate vahel olevat sarnane. Üldiselt näitavad leiud, et Onuregi rühmas ja platseeborühmas oli tervisega seotud elukvaliteet sarnane ning kliiniliselt olulist halvenemist aja jooksul ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ekspositsioon oli üldiselt lineaarne ja süsteemne ekspositsioon suurenes annusega proportsionaalselt; täheldati suurt individuaalset varieeruvust. C_{max} -i ja AUC väärtuste geomeetrised keskmised (variatsioonikordaja [%CV]) pärast ühekordse 300 mg annuse suukaudset manustamist olid vastavalt 145,1 ng/ml (63,7) ja 241,6 ng h/ml (64,5). Korduv annustamine soovitatava raviskeemi järgi ei põhjustanud raviaine kumulatsiooni. Asatsitidiini imendumine oli kiire, mediaanaeg T_{max} -ini oli 1 tund pärast annust. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel võrreldes subkutaanse (*s.c.*) manustamisega oli ligikaudu 11%.

Toidu mõju

Toidu mõju Onuregi ekspositsioonile oli minimaalne. Seega võib Onuregi manustada nii koos toiduga kui ka ilma.

Jaotumine

Pärast suukaudset manustamist oli geomeetriline keskmine näiline jaotusruumala 70 kg inimese puhul 12,6 l/kg. Asatsitidiini seonduvus plasmavalkudega oli 6...12%.

Biotransformatsioon

In vitro andmete põhjal ei paista asatsitidiini metabolism toimuvat tsütokroom P450 isoensüümide (CYP-id) vahendusel. Asatsitidiin hüdrolüüsib spontaanselt ja deamineerub tsütidiini deaminaasi vahendusel.

Eritumine

Geomeetriline keskmine näiline kliirens oli 1242 l/h ja geomeetriline keskmine poolväärtusaeg ligikaudu 0,5 tundi. Pärast ¹⁴C-asatsitidiini intravenooset manustamist viiele vähkkasvajaga patsiendile eritus uriiniga kumulatiivselt 85% radioaktiivsest annusest. Roojaga eritus kolme päeva jooksul < 1% manustatud radioaktiivsusest. Pärast ¹⁴C-asatsitidiini subkutaanset manustamist eritus uriiniga keskmiselt 50% radioaktiivsusest. Pärast subkutaanset või suukaudset manustamist leiti uriinist muutumatul kujul asatsitidiini annusega võrreldes < 2%. Pärast suukaudset manustamist ei ole roojaga eritumist mõõdetud.

Farmakodünaamilised toimed

Müeloidsete vähkkasvajatega, sealhulgas I/II faasi uuringutes osalenud ÄML-iga, patsientidel jäi veres DNA üldist metüleerumist vähendav asatsitidiini epigeneetiline regulatoorne toime püsima pikaajalise ekspositsiooni korral ööpäevasele annusele 300 mg, mida manustati 28-päevase tsükli jooksul 14 või 21 päeva. Asatsitidiini plasmakontsentratsiooni ja veres üldist DNA metüleerumist vähendava farmakodünaamilise toime vahel täheldati positiivset korrelatsiooni.

Patsientide erirühmad

Eakad

286 ÄML-iga patsiendi populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei olnud vanusel (46...93 aastat) Onuregi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Seepärast ei ole vaja Onuregi annust patsiendi vanuse tõttu muuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid läbi viidud. Kuna asatsitidiin hüdrolüüsib spontaanselt ja deamineerub tsütidiini deaminaasi vahendusel, on maksakahjustuse kliiniliselt oluline mõju asatsitidiini farmakokineetikale ebatõenäoline. Populatsiooni farmakokineetika analüüsiga tehti kindlaks, et ASAT (8...155 U/l), ALAT (5...185 U/l) ja kerge maksakahjustus (BIL ≤ ULN ja ASAT > ULN, või BIL 1...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT) ei avaldanud asatsitidiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Mõõduka kuni raske maksakahjustuse (BIL > 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT) mõju asatsitidiini farmakokineetikale on teadmata.

Neerukahjustus

Asatsitidiini farmakokineetikat võrreldi vähkkasvajaga patsientidel pärast selle subkutaanset manustamist annuses 75 mg/m² ööpäevas (1. kuni 5. päevani) 6 patsiendile, kellel oli normaalne neerufunktsioon (CLcr > 80 ml/min), ja 6 patsiendile, kellel oli raske neerukahjustus (CLcr < 30 ml/min). Raske neerukahjustus suurendas asatsitidiini ekspositsiooni pärast ühekordset

subkutaanset manustamist ligikaudu 70% ja pärast mitut subkutaanset manustamist 41%. Ekspositsiooni suurenemine ei olnud korrelatsioonis kõrvalnähtude sagenemisega.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsiga tehti kindlaks, et pärast Onuregi 300 mg annuse manustamist kerge ($CL_{cr} \geq 60 < 90$ ml/min), mõõduka ($CL_{cr} \geq 30 < 60$ ml/min) ja raske ($CL_{cr} < 30$ ml/min) neerukahjustusega patsientidele suurenes asatsitidiini AUC plasmas vastavalt 19%, 25% ja 38%. Raske neerukahjustuse mõju Onuregile oli sarnane eespool viidatud, süstitava asatsitidiiniga tehtud kliinilises neerukahjustuse uuringus täheldatule (~40% AUC suurenemine). Pärast suukaudset manustamist on asatsitidiini ekspositsioon (AUC) ligikaudu 75% väiksem võrreldes subkutaanse manustamisega saavutatava ekspositsiooniga; seetõttu peetakse ligikaudu 40%-list suurenemist pärast suukaudset manustamist siiski ohutuks ja talutavaks. Seega ei soovitata kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel Onuregi annust kohandada.

Rass/rahvus

Rassi/rahvuse mõju Onuregi farmakokineetikale on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koertega tehtud 14-päevases suukaudse toksilisuse uuringus tekkis suremus annustega 8 ja 16 mg/m² ööpäevas. Maksimaalne talutav annus (*maximum tolerated dose*, MTD) oli 4 mg/m² ööpäevas. Ühe või kõigi annuste korral täheldati luuüdi hüpoplaasiaga seotud pantsütopeeniat, lümfoidrakkude hävimist, peen- ja jämesoole limaskesta krüptides näärmete suurenemist / valendike laienemist ja üksikrakkude nekroosi ja/või maksasagariku keskosa rakkude vakuolisatsiooni. MTD kasutamisel möödusid need nähud kolme nädala pärast kas osaliselt või täielikult. Närilistel, koertel ja ahvidel täheldati pärast võrreldavas annusevahemikus asatsitidiini parenteraalset manustamist suremust ja sarnast toksilist toimet sihtelunditele. Asatsitidiiniga tehtud korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Asatsitidiin kutsub *in vitro* nii bakterite kui ka imetaja rakusüsteemides esile geenimutatsioone ja kromosoomide kõrvalekaldeid. Asatsitidiini potentsiaalset kantserogeensust hinnati hiirtel ja rottidel. Asatsitidiin kutsus esile tuumorite teket emaste hiirte vereloomesüsteemis pärast intraperitoneaalset manustamist 3 korda nädalas 52 nädala jooksul. Hiirtel, kellele manustati asatsitidiini intraperitoneaalselt 50 nädala jooksul, suurenes lümforetikulaarse süsteemi, kopsude, rinnanäärme ja naha tuumorite esinemissagedus. Tumorigeensuse uuringus rottidega suurenes munandituumorite esinemissagedus.

Varase embrüotoksilisuse uuringutes hiirtega oli embrüo emakasiseste surmajuhtumite (resorptsiooni suurenemise) esinemissagedus 44% pärast asatsitidiini ühekordset intraperitoneaalset süsti organogeneesi ajal. Hiirtel, kellele manustati asatsitidiini kõva suulae sulgumise ajal või enne seda, avastatiaju arenguhäireid. Rottidel asatsitidiin enne implantatsiooni manustamisel kõrvaltoimeid ei tekitanud, kuid organogeneesi ajal manustatuna oli see selgelt embrüotoksiline. Organogeneesi ajal tekkisid rottide loodetel järgmised häired: kesknärvisüsteemi anomaaliad (eksentsefaalia või entsefalotseele), jäsemete anomaaliad (mikromeelia, lampjalg, sündaktüülia, oligodaktüülia) vms (mikroftalmia, mikrognaatia, gastroskiis, ödeem ja roiete kõrvalekalded).

Asatsitidiini manustamine isastele hiirtele enne nende paaritamist ravimata emaste hiirtega vähendas nende viljakust ja põhjustas järglaste kaotust edasise embrüonaalse ja sünnijärgse arengu käigus. Isaste rottide ravi tulemusena vähenes nende munandite ja munandimanuste kaal, vähenes spermatoosidide arv, vähenes tiinestumise sagedus ning suurenes paaritatud emasloomadel ebanormaalsete embrüote ja embrüote kaotuse sagedus (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E572)
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (E460, E551)

Onureg 200 mg tableti kate

Opadry II pink sisaldab:
hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
polüetüleenglükool/makrogool (E1521)
triatsetiin (E1518)
punane raudoksiid (E172)

Onureg 300 mg tableti kate

Opadry II brown sisaldab:
hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
polüetüleenglükool/makrogool (E1521)
triatsetiin (E1518)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbisurutava alumiiniumfooliumiga nailon (OPA)/ polüvinüülkloriid (PVC) alumiinium blistritesse.

Pakendi suurus: 7 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Onureg on tsütotoksiline ravim. Õhukese polümeerikattega tablettidest pärineva pulbri sattumisel nahale tuleb nahapinda kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Limaskestadele sattumisel loputada piirkonda põhjalikult veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
asatsitidiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg asatsitidiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege pakendis olevat infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Tablette ei tohi poolitada, purustada, lahustada ega närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitleda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1556/001 (Pakendi suurus 7 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/21/1556/002 (Pakendi suurus 14 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onureg 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
asatsitidiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg asatsitidiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege pakendis olevat infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Tablette ei tohi poolitada, purustada, lahustada ega närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitleda ettevaatusega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1556/003 (Pakendi suurus 7 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/21/1556/004 (Pakendi suurus 14 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Onureg 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onureg 200 mg tabletid
asatsitidiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onureg 300 mg tabletid
asatsitidiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid asatsitidiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Onureg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Onuregi võtmist
3. Kuidas Onuregi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onuregi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Onureg ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Onureg

Onureg on vähivastane ravim, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antimetaboliitideks. Onureg sisaldab toimeainena asatsitidiini.

Milleks Onuregi kasutatakse

Onuregi kasutatakse täiskasvanutel ägeda müeloidse leukeemia raviks. See on vähivorm, mis kahjustab luuüdi ja võib häirida vererakkude tavapärasest moodustumist.

Onuregi kasutatakse haiguse kontrolli all hoidmiseks (remissioon – periood, mil haigusnähud on vähenenud või nõrgenenud või haigus ei ole aktiivne).

Kuidas Onureg toimib

Onuregi toime seisneb vähirakkude kasvu takistamises. Onuregis toimeainena sisalduva asatsitidiini toime seisneb raku poolt geenide sisse- ja väljalülitamise viisi muutmises. Samuti vähendab see uue geneetilise materjali (RNA ja DNA) tootmist. Arvatakse, et leukeemia korral blokeerivad need toimed vähirakkude kasvu.

Kui teil on küsimusi Onuregi toimimise kohta või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne Onuregi võtmist

Onuregi ei tohi võtta

- kui olete asatsitidiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Vereanalüüsid

Enne Onuregiga ravi alustamist ja Onuregiga ravimise ajal tehakse teile vereanalüüse, millega kontrollitakse, kas teil on piisavalt vererakke ning kas teie maks ja neerud töötavad korralikult. Teie arst otsustab, kui tihti tuleb vereanalüüse teha.

Teatage kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõuele, kui teil ravi ajal Onuregiga tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- verevalumid või veritsus – see võib olla tingitud teatud vererakkude (trombotsüütide) vähesusest;
- palavik – see võib olla tingitud infektsioonist (nakkusest), mis on tekkinud valgeliblede (leukotsüütide) vähesuse tagajärjel ja mis võib olla eluohtlik;
- kõhulahtisus, oksendamine või iiveldus.

Asatsitidiin võib põhjustada tõsist immuunreaktsiooni, mida nimetatakse diferentseerumissündroomiks (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Arst võib Onuregi annust muuta, ravi katkestada või ära lõpetada. Arst võib määrata teile nende sümptomite leevendamiseks teisi ravimeid (vt lõik 3 „Kuidas Onuregi võtta“).

Lapsed ja noorukid

Onuregi ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Onureg

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna Onureg võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Mõned teised ravimid võivad mõjutada ka Onuregi toimet.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Mehed ei tohi Onuregiga ravimise ajal last eostada.

Rasedus

Ärge võtke Onuregi raseduse ajal, sest see võib olla lapsele kahjulik. Teatage kohe oma arstile, kui te olete ravi ajal rasedaks jäänud.

Rasestumisvastased vahendid (kontratseptsioon)

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate Onuregi võtmise ajal ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist Onuregiga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Mehed peavad Onuregi võtmise ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist Onuregiga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Arst arutab teiega, millise rasestumisvastase meetodi kasutamine on teile kõige sobivam.

Imetamine

Onuregi võtmise ajal ei tohi imetada last, sest see võib last kahjustada (vt lõik 2 „Onuregi ei tohi võtta“).

Viljakus

Onureg võib kahjustada teie võimet last eostada. Enne selle kasutamist pidage nõu arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega või tööriistadega töötamine

Te võite tunda väsimust, nõrkust või keskendumisraskusi. Sellisel juhul või muude kõrvaltoimete korral ärge juhtige autot ega kasutage mingeid masinaid ega tööriistu.

Onureg sisaldab laktoosi

Onureg sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Onureg sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Onuregi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju ravimit võtta

- Soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas suukaudselt.
- Kõrvaltoimete ilmnemisel võib arst vähendada teie annust 200 mg-ni üks kord ööpäevas.

Onuregi võetakse 28-päevaste ravitsüklikena.

- Iga 28-päevase tsükli esimese 14 päeva jooksul tuleb teil Onuregi võtta iga päev.
- Sellele järgneb tsükli lõpuni kestev 14-päevane ravivaba periood.

Arst ütleb teile, kui suures annuses teil tuleb Onuregi võtta. Arst võib otsustada:

- muuta iga ravitsükli raviperioodi pikemaks kui 14 päeva,
- vähendada annust või ravi ajutiselt katkestada,
- lühendada raviperioodi 7 päevani.

Võtke Onuregi alati nii, nagu arst on määranud.

Arst annab teile iivelduse ja oksendamise vähendamiseks ravimit. Seda võtate esimese ja teise ravitsükli ajal 30 minutit enne iga Onuregi tableti võtmist. Arst võib soovitada teile pikemaajalist kasutamist vastavalt teie vajadusele.

Selle ravimi võtmine

- Võtke Onuregi üks kord ööpäevas, iga päev ühel ja samal kellaajal.
- Neelake tablett alla tervelt koos klaasitäie veega.
- Õige annuse tagamiseks ei tohi tablette poolitada, purustada, lahustada ega närida.
- Võite seda ravimit koos toiduga või söögikordade vahel.

Kui te pärast tableti sissevõtmist oksendate, ärge võtke samal päeval teist annust. Selle asemel oodake järgmise päevani ja võtke siis oma järgmine ettenähtud annus. Ärge võtke ühel päeval kahte annust.

Kui katkiläinud tabletist satub pulbrit nahale, peske nahk kohe vee ja seebiga põhjalikult puhtaks. Kui pulbrit satub silma, ninna või suhu, loputage seda piirkonda põhjalikult veega.

Kui te võtate Onuregi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Onuregi rohkem, kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga või minge haiglasse. Võimaluse korral võtke kaasa ravimi pakend ja see infoleht.

Kui te unustate Onuregi võtta

Kui te unustate Onuregi tavapärasel ajal võtta, võtke oma tavaline annus samal päeval kohe, kui see teile meenub. Järgmine annus võtke järgmisel päeval tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või kui olete tableti välja oksendanud.

Kui te lõpetate Onuregi võtmise

Ärge lõpetage Onuregi võtmist enne, kui arst on nii öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõuele, kui teil tekib ravi ajal Onuregiga mõni järgmistest sümptomitest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st

- verevalumid või veritsus – see võib olla tingitud teatud vererakkude (trombotsüütide) vähesusest;
- palavik – see võib olla tingitud infektsioonist (nakkusest), mis on tekkinud valgeliblede (leukotsüütide) vähesuse tagajärjel ja mis võib olla eluohtlik;
- kõhulahtisus, oksendamine või iiveldus.

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhukinnisus;
- kõhuvalu;
- nina, ninakõrvalkoobaste ja kurgu nakkused;
- kopsunakkus;
- väsimus- või nõrkustunne;
- isutus;
- eri kehaosade valu (võib ulatuda teravast tuima valuni);
- jäigad liigesed;
- seljavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- bakterite põhjustatud verenakkus (sepsis) – see võib olla tingitud madalast valgeliblede arvust veres;
- gripp;
- kuseteede nakkus;
- heinapalavik;
- ärevus;
- kehakaalu langus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Tõsine immuunreaktsioon (diferentseerumissündroom), mis võib põhjustada palavikku, köha, hingamisraskusi, löövet, uriinierituse vähenemist, madalat vererõhku (hüpotensioon), käte või jalgade turset ja kiiret kaalutõusu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Onuregi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onureg sisaldab

- Toimeaine on asatsitidiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kas 200 mg või 300 mg asatsitidiini.
- Teised koostisained on naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E572), mannitool (E421) ja mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (E460, E551).
- 200 mg tableti kate – Opadry II pink – sisaldab: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, polüetüleenglükool/makrogool (E1521), triatsetiin (E1518) ja punane raudoksiid (E172). Vt lõigus 2 „Onureg sisaldab laktoosi ja naatriumi“.
- 300 mg tableti kate – Opadry II brown – sisaldab: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, polüetüleenglükool/makrogool (E1521), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172). Vt lõik 2 „Onureg sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Onureg välja näeb ja pakendi sisu

Onureg 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad ja ovaalsed, ühele küljele on sisse pressitud „200“ ja teisele küljele „ONU“.

Onureg 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on pruunid ja ovaalsed, ühele küljele on sisse pressitud „300“ ja teisele küljele „ONU“.

Tabletid on pakendatud alumiiniumfooliumist blistritesse.

Üks pakend sisaldab 7 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.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

Slovenská republika

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.