

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg atsasitidiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,61 mg laktoosia (monohydraattina).

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg atsasitidiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5,42 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 17,0 x 7,6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”200” ja toisella puolella ”ONU”.

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ruskea, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 19,0 x 9,0 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolella ”ONU”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onureg on tarkoitettu ylläpitohoidoksi aikuispotilaille, joilla on akuutti myeloinen leukemia (AML) ja jotka ovat saavuttaneet täydellisen remission (CR) tai täydellisen remission ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista (CRi) induktiohoidon jälkeen joko ilman konsolidaatiohoitoa tai sen kanssa ja joille ei voida tehdä tai jotka eivät halua hematopoieettisten kantasolujen siirtoa (*haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*).

4.2 Annostus ja antotapa

Onureg-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata kemoterapeuttisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Potilaille on annettava pahoinvointilääkettä 30 minuuttia ennen jokaista Onureg-annosta ensimmäisen kahden hoitosyklin ajan. Pahoinvointia ehkäisevä lääkitys voidaan jättää pois kahden hoitosyklin jälkeen, jos pahoinvointia ja oksentelua ei ole ilmennyt (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelun annos on 300 mg atsisitidiiniä suun kautta kerran päivässä. Jokaiseen toistuvaan hoitosykliin kuuluu 14 päivän hoitajakso, jota seuraa 14 päivän jakso, jonka aikana valmistetta ei käytetä (28 päivän hoitosykli).

Onureg-hoitoa on jatkettava, kunnes perifeerisessä veressä tai luuytimessä havaitaan korkeintaan 15 % blasteja tai kunnes ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta (ks. ohjeet annostuksen muuttamisesta sairauden uusiutuessa).

Onureg-valmistetta ei saa käyttää vaihdellen injektoitavan atsisitidiinin kanssa, koska lääkemuotojen altistus, annostus ja hoidon aikataulu eroavat toisistaan. Terveystieteiden ammattilaisia kehoitetaan varmistamaan lääkevalmisteen nimi, annos ja antotapa.

Laboratoriotutkimukset

Ennen hoidon aloittamista on otettava täydellinen verenkuvaa. Lisäksi verenkuvan seuranta suositellaan joka toinen viikko ensimmäisen kahden syklin (56 päivän) ajan, joka toinen viikko seuraavan kahden syklin ajan aina annoksen muuttamisen jälkeen ja kuukausittain tämän jälkeen ennen seuraavien hoitosykliden aloittamista (ks. kohta 4.4).

Annostuksen muuttaminen akuutin myeloosin leukemian uusiutuessa

Jos sairaus uusiutuu ja perifeerisessä veressä tai luuytimessä on 5–15 % blasteja, kliinisen arvion yhteydessä on harkittava hoitajakson pidentämistä 14 päivästä 21 päivään toistuvissa 28 päivän hoitosykleissä. Annostus ei saa minkään 28 päivän syklin aikana ylittää 21:tä päivää. Onureg-hoito on keskeytettävä, jos perifeerisessä veressä tai luuytimessä havaitaan yli 15 % blasteja tai lääkärin harkinnan mukaan.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Hematologisista ja ei-hematologisista haittavaikutuksista johtuvia annosmuutoksia suositellaan kliinisten löydösten ja laboratoriolöydösten perusteella (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Annosmuutokset hematologisten ja ei-hematologisten haittavaikutusten perusteella

Kriteerit*	Suosittelu toimenpide
Asteen 4 neutropenia tai kuumeinen asteen 3 neutropenia	<u>Ensimmäinen kerta</u> <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Onureg-hoito. Kun neutrofiilien määrä on palautunut korkeintaan asteen 2 tasolle, jatka hoitosykliä samalla annoksella.• Anna kliinisen tarpeen mukaan tukihoidoa, kuten granulosityttikasvutekijää (G-CSF) (ks. kohta 4.4). <u>Esiintyminen kahdessa peräkkäisessä syklissä</u> <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Onureg-hoito. Kun neutrofiilien määrä on palautunut korkeintaan asteen 2 tasolle, jatka hoitosykliä pienennetyllä 200 mg:n annoksella.• Jos haittavaikutus ilmenee potilaalla myös annoksen pienentämisen jälkeen, lyhennä hoitajaksoa 7 päivällä.• Jos haittavaikutus jatkuu tai sitä ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen ja hoitajakson lyhentämisen jälkeen, lopeta Onureg-hoito.• Anna kliinisen tarpeen mukaan tukihoidoa, kuten granulosityttikasvutekijää (ks. kohta 4.4).
Asteen 4 trombosytopenia tai asteen 3 trombosytopenia, johon liittyy verenvuotoa	<u>Ensimmäinen kerta</u> <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Onureg-hoito. Kun verihiutaleiden määrä on palautunut korkeintaan asteen 2 tasolle, jatka hoitosykliä samalla annoksella. <u>Esiintyminen kahdessa peräkkäisessä syklissä</u> <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Onureg-hoito. Kun verihiutaleiden määrä on palautunut korkeintaan asteen 2 tasolle, jatka hoitosykliä pienennetyllä 200 mg:n annoksella.

Kriteerit*	Suositeltu toimenpide
	<ul style="list-style-type: none"> • Jos haittavaikutus ilmenee potilaalla myös annoksen pienentämisen jälkeen, lyhennä hoitajaksoa 7 päivällä. • Jos haittavaikutus jatkuu tai sitä ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen ja hoitajakson lyhentämisen jälkeen, lopeta Onureg-hoito.
Vähintään asteen 3 tason pahoinvointi, oksentelu tai ripuli	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Onureg-hoito. Kun haittavaikutus on korjaantunut asteen 1 tasolle tai tätä lievemmäksi, jatka hoitosykliä samalla annoksella. • Anna oireiden alkaessa tukihoidoa, kuten pahoinvointilääkitystä tai hoitoa ripuliin (ks. kohta 4.4). • Jos tapahtuma ilmenee uudelleen, keskeytä annostus, kunnes se korjaantuu asteen 1 tasolle tai tätä lievemmäksi, ja pienennä annos 200 mg:aan. • Jos haittavaikutus ilmenee potilaalla myös annoksen pienentämisen jälkeen, lyhennä hoitajaksoa 7 päivällä. • Jos haittavaikutus jatkuu tai sitä ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen ja hoitajakson lyhentämisen jälkeen, lopeta Onureg-hoito.
Muut asteen 3 tai tätä vakavimmat ei-hematologiset tapahtumat	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Onureg-hoito ja anna lääketieteellistä apua paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Kun haittavaikutus on korjaantunut asteen 1 tasolle tai tätä lievemmäksi, jatka hoitosykliä samalla annoksella. • Jos haittavaikutus ilmenee uudelleen, keskeytä Onureg-hoito, kunnes se palautuu asteen 1 tasolle tai tätä lievemmäksi ja pienennä annos 200 mg:aan. • Jos haittavaikutus ilmenee potilaalla myös annoksen pienentämisen jälkeen, lyhennä hoitajaksoa 7 päivällä. • Jos haittavaikutus jatkuu tai sitä ilmenee uudelleen annoksen pienentämisen ja hoitajakson lyhentämisen jälkeen, lopeta Onureg-hoito.

* Aste 1 on lievä, aste 2 keskivaikea, aste 3 vaikea ja aste 4 henkeä uhkaava. Haittavaikutusten asteet on esitetty National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokituksen version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3) mukaisesti.

Unohtunut tai viivästynyt annos

Jos potilas unohtaa Onureg-annoksen tai ei ota annosta oikeaan aikaan, hänen on otettava annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Seuraava aikataulun mukainen annos on otettava normaaliin aikaan seuraavana päivänä. Samana päivänä ei pidä ottaa kahta annosta.

Jos potilas oksentaa annoksen, samana päivänä ei pidä ottaa toista annosta, vaan seuraavana päivänä annos on otettava normaalin aikaan annosaikataulun mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Onureg-valmistetta voidaan antaa aloitusannosta muuttamatta potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini (BIL) \leq normaalin yläraja (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $>$ ULN, tai BIL-arvo $1-1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2).

Potilaita, joilla on keskivaikea (BIL-arvo $> 1,5-3 \times \text{ULN}$) tai vaikea maksan vajaatoiminta (BIL-arvo $> 3 \times \text{ULN}$), on seurattava useammin haittavaikutusten varalta, ja annosta on muutettava tarpeen mukaan (ks. taulukko 1).

Pediatriset potilaat

Onureg-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Onureg-valmiste otetaan suun kautta.

Onureg-valmiste voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden (lasillinen vettä) kanssa aina suunnilleen samaan aikaan päivästä. Tabletteja ei saa jakaa, murskata, liuottaa tai pureskella (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset haittavaikutukset

Onureg-hoitoon on liittynyt neutropeniaa, trombosytopeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. esiintymistiheydet kohdasta 4.8). Onureg-annoksen pienentäminen tai Onureg-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen hematologisten haittavaikutusten hoitamiseksi. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kuumejaksoista välittömästi. Potilaita, joilla on matalat verihiutalearvot, on lisäksi kehoitettava ilmoittamaan verenvuodon varhaisista merkeistä ja oireista. Potilaalle on annettava potilaan yksilöllisten ominaisuuksien, hoitovasteen ja hoitosuositusten mukaista tukihoidoa, kuten antibiootteja ja/tai kuumelääkkeitä tulehdusten/kuumeen hoitoon ja granulosityttikasvutekijää neutropenian hoitoon (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Ruuansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset

Ruuansulatuselimistöön liittyvät vaikutukset olivat yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia Onureg-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaille on annettava pahoinvointia ehkäisevää hoitoa Onureg-hoidon kahden ensimmäisen syklin ajan (ks. kohta 4.2). Ripulia on hoidettava pikaisesti oireiden alkaessa. Onureg-annoksen pienentäminen tai Onureg-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen ruuansulatuselimistöön liittyvien vaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Laktoosi-intoleranssi

Onureg-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atsasiidiinilla ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia.

Jos lääkettä annetaan samanaikaisesti muiden antineoplastisten aineiden kanssa, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta ja seurata tilannetta, koska antagonistisia, additiivisia tai synergistisiä farmakodynaamisia vaikutuksia ei voida poissulkea. Vaikutukset voivat olla riippuvaisia annoksesta, valmisteiden antamisen järjestyksestä ja antamisen aikatauluista.

Samanaikainen anto protonipumpun estäjän (omepratsolin) kanssa vaikutti hyvin vähän Onureg-valmisteen altistukseen. Tästä syystä annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa Onureg-valmistetta samanaikaisesti protonipumpun estäjien tai muiden pH-arvoon vaikuttavien aineiden kanssa.

Atsasiidiinilla tehty *in vitro* -tutkimus ihmisen maksan fraktioissa osoitti, että atsasiidiini ei metaboloitu sytokromi P450:n isoformien (CYP) välityksellä. Tästä syystä yhteisvaikutuksia CYP:n induktorien tai estäjien kanssa pidetään epätodennäköisinä (ks. kohta 5.2).

Atsasiidiinin kliinisesti merkittävät inhibiitio- tai induktiovaikutukset sytokromi P450:n substraattien metaboliaan ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2). Kliinisesti merkittäviä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa annettaessa Onureg-valmistetta samanaikaisesti P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT) OAT1:n ja OAT3:n, orgaanisten anioneja kuljettavien polypeptidien (OATP) OATP1B1:n and OATP1B3:n tai orgaanisten kationien kuljettajan (OCT) OCT2:n substraattien kanssa.

Atsasiidiini ei ole P-gp:n substraatti, joten sillä ei oleteta olevan yhteisvaikutuksia P-gp:n indusoijien tai estäjien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

Onureg-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoa Hiirillä ja rotilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Eläinkokeiden tulosten perusteella ja vaikutusmekanisminsa vuoksi Onureg-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana (etenkään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä) eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Hoidon hyötyjä tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin nähden jokaisessa yksittäistapauksessa. Jos potilas tai potilaan kumppani tulee raskaaksi Onureg-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava hoidon mahdollisista riskeistä sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö atsasiidiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi imetys on vasta-aiheista Onureg-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Atsasiidiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä on dokumentoitu atsasiidiinin käytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Potilaita, jotka haluavat tulla raskaaksi tai siittää lapsen, on neuvottava hakeutumaan lisääntymistä koskevaan neuvontaan ja siittiöiden tai munasolujen talteenottoon ennen Onureg-hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onureg-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Onureg-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi (64,8 %), oksentelu (59,7 %), ripuli (50,4 %), neutropenia (44,5 %), väsymys/voimattomuus (44,1 %)⁵, ummetus (38,6 %), trombositopenia (33,5 %), vatsakipu (21,6 %)⁴, hengitystieinfektio (17 %)², nivelkivut (13,6 %), heikentynyt ruokahalu (12,7 %), kuumeinen neutropenia (11,9 %), selkäkkipu (11,9 %), leukopenia (10,6 %), raajojen särky (10,6 %) ja keuhkokuume (10,2 %)¹.

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 16,1 %:lla Onureg-hoitoa saavista potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat kuumeinen neutropenia (6,8 %) ja keuhkokuume (5,1 %)¹.

Onureg-hoito jouduttiin lopettamaan pysyvästi haittavaikutuksen takia 6,8 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon pysyvää lopettamista vaativat haittavaikutukset ovat pahoinvointi (2,1 %), ripuli (1,7 %) ja oksentelu (1,3 %).

Hoito jouduttiin keskeyttämään haittavaikutuksen vuoksi 36,4 %:lla Onureg-valmistetta saaneista potilaista. Hoidon keskeyttämistä vaativia haittavaikutuksia ovat mm. neutropenia (19,9 %), trombositopenia (8,5 %), pahoinvointi (5,5 %), ripuli (4,2 %), oksentelu (3,8 %), keuhkokuume (3,4 %)¹, leukopenia (2,5 %), kuumeinen neutropenia (2,1 %) ja vatsakipu (2,1 %)⁴.

Annosta pienennettiin haittavaikutuksen vuoksi 14 %:lla Onureg-valmistetta saaneista potilaista. Annoksen pienentämistä vaativia haittavaikutuksia olivat mm. neutropenia (5,5 %), ripuli (3,4 %), trombositopenia (1,7 %) ja pahoinvointi (1,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään keskeisessä vaiheen 3 tutkimuksessa raportoitujen Onureg-valmisteen haittavaikutusten yleisyysluokat. Yhtensä 236 potilasta sai Onureg-valmistetta. Hoidon mediaanikesto oli 11,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–74,3 kuukautta) Onureg-haarassa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa suurimman havaitun esiintymistiheyden mukaan.

Taulukko 2: Haittavaikutukset Onureg-ylläpitohoitoa saavilla akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys, kaikki asteet^a
Infektiot	Hyvin yleinen Keuhkokuume ^{1, 6} , hengitystieinfektio ² Yleinen Influenssa, virtsatietulehdus ³ , keuhkoputkitulehdus, nuha
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Neutropenia, trombositopenia ⁶ , kuumeinen neutropenia ⁶ , leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Ruokahalun väheneminen

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys, kaikki asteet^a
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u> Ahdistuneisuus
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu ⁴
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Nivelkipu, selkäkipu, raajojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys/voimattomuus ⁵
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> Painon lasku

^a Kaikki haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 5,0 %:lla Onureg-haaran potilaista ja vähintään 2,0 % useammin kuin lumelääkehaarassa.

¹ Käsite kattaa keuhkokuumeen, bronkopulmonaalisen aspergilloosin, keuhkotulehduksen, *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuumeen, atyyppisen keuhkokuumeen, bakteeripneumonian ja sienipneumonian.

² Käsite kattaa ylähengitystieinfektion, hengitystieinfektion ja viruksen aiheuttaman hengitystieinfektion.

³ Käsite kattaa virtsatietulehduksen, bakteerin aiheuttaman virtsatietulehduksen, *Escherichia*-bakteerin aiheuttaman virtsatietulehduksen ja kystiitin.

⁴ Käsite kattaa vatsakivun, ylävatsakivun, epämiellyttävän tunteen vatsassa ja ruoansulatuskanavan kivun.

⁵ Käsite kattaa väsymyksen ja voimattomuuden.

⁶ Haittavaikutukset, joista ainakin yksi oli henkeä uhkaava (jos haittavaikutuksen lopputulos oli kuolema, se on mukana kuolemantapauksissa).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

Onureg-valmisteella hoidetuilla potilailla raportoitiin yleisenä haittavaikutuksena uutta tai pahenevaa asteen 3 tai tätä vakavampaa neutropeniaa (41,1 %), trombosytopeniaa (22,5 %) tai kuumeista neutropeniaa (11,4 %). Asteen 3 tai 4 neutropenia ilmaantui ensimmäisen kerran ensimmäisen kahden syklin aikana 19,9 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista, asteen 3 tai 4 trombosytopenia ilmaantui ensimmäisen kerran ensimmäisen kahden syklin aikana 10,6 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista ja asteen 3 tai 4 kuumeinen neutropenia ilmaantui ensimmäisen kerran ensimmäisen kahden syklin aikana 1,7 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista. Katso seuranta- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.2.

Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset

Yleisimmät Onureg-hoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat ruoansulatuselimistöön liittyvät vaikutukset. Onureg-valmisteella hoidetuilla potilailla raportoitiin pahoinvointia (64,8 %), oksentelua (59,7 %) ja ripulia (50,4 %). Asteen 3 tai tätä vakavampaa ripulia ilmeni 5,1 %:lla potilaista, asteen 3 tai tätä vakavampaa oksentelua 3,0 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista ja asteen 3 tai tätä vakavampaa pahoinvointia 2,5 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 pahoinvointi ilmaantui ensimmäisen kerran kahden ensimmäisen syklin aikana 1,7 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista, asteen 3 tai 4 oksentelu ilmaantui ensimmäisen kerran kahden ensimmäisen syklin aikana 3,0 %:lla Onureg-hoitoa saaneista ja asteen 3 tai 4 ripuli ilmaantui ensimmäisen kerran kahden ensimmäisen syklin aikana 1,3 %:lla Onureg-hoitoa saaneista potilaista. Katso seuranta- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen sattuessa potilaan verenkuvaa on tarkkailtava asianmukaisesti, ja hänelle on annettava tukihoitoa tarpeen mukaan paikallisten suositusten mukaisesti. Onureg-valmisteen yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, antimetaboliitit, pyrimidiinianalogit; ATC-koodi: L01BC07

Vaikutusmekanismi

Atsatisidiini on DNA:n metyyliitransferaasin estäjä ja epigenetiikkaa muuntava lääkeaine. Atsatisidiini liittyy DNA:han ja RNA:han soluunoton seurauksena muunnuttuaan nukleotiditriphosfaateiksi entsyymaattisen biotransformaation kautta. Atsatisidiinin liittyminen AML-solujen DNA:han muunsi epigeneettisiä reittejä estämällä DNA:n metyyliitransferaaseja ja vähentämällä DNA:n metylaatiota. Tämä johti muutoksiin geenien ilmentymisessä, muun muassa kasvainten kasvun estämistä, immuunireittejä, solukiertoa ja solujen erilaistumista säätelevien geenien uudelleenilmentymisessä. Atsatisidiinin liittyminen AML-solujen RNA:han esti RNA:n metyyliitransferaasia ja vähensi RNA:n metylaatiota, RNA:n stabiliteettia ja proteiinisynteesiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Onureg-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskus- ja rinnakkaisryhmätutkimuksessa QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), jossa arvioitiin Onureg-valmistetta ja lumelääkettä ylläpitohoitona akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli *de novo* akuutti myeloinen leukemia, aiemman diagnosoidun myelodysplastisen oireyhtymän jälkeinen akuutti myeloinen leukemia tai krooninen myelomonosyyttileukemia. Potilaat olivat iältään \geq 55-vuotiaita ja saavuttaneet ensimmäisen täydellisen remission (CR) tai täydellisen remission ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista (CRi) neljän kuukauden kuluessa (+/- 7 päivää) intensiivisen induktiokemoterapian jälkeen joko ilman konsolidaatiohoitoa tai sen kanssa. Potilaat eivät satunnaistamisen aikaan soveltuneet kantasolusiirtoon, mukaan lukien potilaat, joille ei ollut siirteen luovuttajaa ja potilaat, jotka eivät halunneet kantasolusiirtoa.

Molempien hoitoharjojen potilaat saivat tutkijan arvioiman tarpeen mukaista, parasta mahdollista tukihoitoa. Parhaaseen tukihoitoon kuului muun muassa punasolusiirtoja, trombosyyttisiirtoja, erytropoiesia stimuloivien lääkeaineiden käyttöä, antibioottihoitoa, viruslääkitystä ja/tai sienilääkitystä, granulosityttikasvutekijää, pahoinvointia ehkäisevää lääkitystä ja ravitsemustukea.

Niille potilaille, jotka saavuttivat täydellisen remission tai täydellisen remission ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista intensiivisen induktiokemoterapian päättymisen jälkeen joko ilman konsolidaatiohoitoa tai sen kanssa, annettiin 300 mg Onureg-valmistetta (N = 236) tai lumelääkettä (N = 233) kerran päivässä päivinä 1–14 jokaisessa 28-päivän syklistä. Sairauden uusiutuessa (5–15 % blasteja perifeerisessä veressä tai luuytimessä) hoitojaksoa pidennettiin 21 päivään toistuvissa 28 päivän hoitosykleissä lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni (perifeerisessä veressä tai luuytimessä havaittiin yli 15 % blasteja) tai kunnes kehittyi sietämätöntä toksisuutta.

Yhteensä 472 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Onureg-valmistetta tai lumelääkettä. Lähtötilanteen demografiset tekijät ja sairauden ominaisuudet olivat samankaltaiset molemmissa akuuttia myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden hoitoharjoissa, kuten taulukossa 3 esitetään. Hoidon mediaanikesto oli 11,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–74,3 kuukautta) Onureg-haarassa ja 5,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–68,5 kuukautta) lumelääkehaarassa. Yhteensä 51:llä (21 %) Onureg-valmistetta saaneella potilaalla ja 40:llä (17 %) lumelääkettä saaneella potilaalla hoitojaksoa (annostus 300 mg päivässä) pidennettiin 21 päivään akuutin myelooisen leukemian uusiutumisen takia.

Vaiheen 3 tutkimuksessa hoitoa saaneesta 469:stä potilaasta 61 % (285/469) oli 65-vuotiaita tai tätä vanhempia ja 11 % (51/469) oli 75-vuotiaita tai tätä vanhempia. Onureg-valmisteen tehossa ja turvallisuudessa ei havaittu eroja näiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Taulukko 3: Lähtötilanteen demografiset tekijät ja sairauteen liittyvät ominaisuudet tutkimuksessa CC-486-AML-001

Muuttuja	Onureg (N = 238)	Lumelääke (N = 234)
Ikä (vuosina)		
Mediaani (minimi, maksimi)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Ikäryhmä, n (%)		
< 65 vuotta	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 – < 75 vuotta	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 vuotta	28 (11,8)	24 (10,3)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	118 (49,6)	127 (54,3)
Nainen	120 (50,4)	107 (45,7)
Etninen tausta, n (%)		
Valkoihoinen	216 (90,8)	197 (84,2)
Mustaihoinen tai afroamerikkalainen	2 (0,8)	6 (2,6)
Aasialainen	6 (2,5)	20 (8,5)
Muu	12 (5,0)	11 (4,7)
Ei kerätty tai raportoitu	2 (0,8)	0 (0)
ECOG-toimintakykyluokka, 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)
Sytogeneettisen riskin status diagnoosin yhteydessä, n (%)		
Keskisuuri riski ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Suuri riski ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Akuutin myeloisen leukemian (AML) luokitus alussa, n (%)		
AML, johon liittyy toistuvia geneettisiä poikkeavuuksia	39 (16,4)	46 (19,7)
AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia	49 (20,6)	42 (17,9)
Aikaisempiin hoitoihin (MPN) liittyvä AML	2 (0,8)	0 (0)
Muutoin spesifioimaton AML	148 (62,2)	145 (62,0)
Puuttuu	0 (0)	1 (0,4)
Akuutin myeloisen leukemian (AML) tyyppi, n (%)		
Primaarinen (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundaarinen	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD:n tila satunnaistamisen aikana³, n (%)		
Negatiivinen	133 (55,9)	111 (47,4)
Positiivinen	103 (43,3)	116 (49,6)
Puuttuu	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akuutti myelooinen leukemia, MDS = myelodysplastinen oireyhtymä, CMML = krooninen myelomonosyyttileukemia, ECOG = Eastern cooperative oncology group, CR = täydellinen morfologinen remissio, CRi = täydellinen morfologinen remissio ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista

¹ Keskisuureksi riskiksi määriteltiin normaali sytogenetiikka +8, t(9;11) tai muu määrittelemätön.

² Suureksi riskiksi määriteltiin kompleksinen karyotyyppi (≥ 3 poikkeavuutta): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); tai t(9;22). Keskisuuren riskin ja suuren riskin lähde: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³MRD:n (minimaalinen jäännöstauti) tila luuytimessä mitattiin seulontavaiheessa virtaussytometrisellä analyysillä 0,1 %:n herkkyystasolla.

Useimmat potilaat saivat induktiohoidon jälkeen konsolidaatiohoitoa sekä Onureg-haarassa (78 %) että lumelääkehaarassa (82 %), ja yli 90 % näistä potilaista kummassakin haarassa sai 1 tai 2 sykliä konsolidaatiohoitoa induktiohoidon jälkeen (taulukko 4).

Taulukko 4: Konsolidaatiohoito tutkimuksessa CC-486-AML-001

Muuttuja	Onureg (N = 238)	Lumelääke (N = 234)
Induktiohoidon jälkeen saatu konsolidaatiohoitoa		
Kyllä, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 sykli, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 sykliä, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 sykliä, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ei, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR:n/CRi:n status satunnaistamisen aikana		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ei CR:ää/CRi:tä ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Puuttuu, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen morfologinen remissio ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista

^aLähtötilanteessa näillä potilailla oli alle 5 % blasteja luuytimessä, absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) < 1 x 10⁹ ja verihiutaleiden määrä < 100 x 10⁹.

Onureg-valmisteen teho akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla määritettiin kokonaiselossaolon (OS) ja relapsivapaan elossaolon (RFS) perusteella.

Tulokset tehosta on koottu taulukkoon 5.

Taulukko 5: Tutkimuksen CC-486-AML-001 tulokset tehosta (hoitoaikien mukainen [ITT] populaatio)

Päätetapahtumat	Onureg (N = 238)	Lumelääke (N = 234)
Kokonaiselossaolo		
Kokonaiselossaolon tapahtumat, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Kokonaiselossaolon mediaani kuukausina (95 %:n CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Riskisuhde (95 %:n CI) p-arvo	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Relapsivapaa elossaolo		
Tapahtumat, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Relapsivapaan elossaolon mediaani kuukausina (95 %:n CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Riskisuhde (95 %:n CI) p-arvo	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Taudin uusiutumiseen kulunut aika		
Tauti uusiutunut, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Taudin uusiutumiseen kuluneen ajan mediaani kuukausina (95 %:n CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Hoidon keskeyttämiseen kulunut aika		
Hoito keskeytetty, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Hoidon keskeyttämiseen kuluneen ajan mediaani, kuukausina (95 %:n CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)

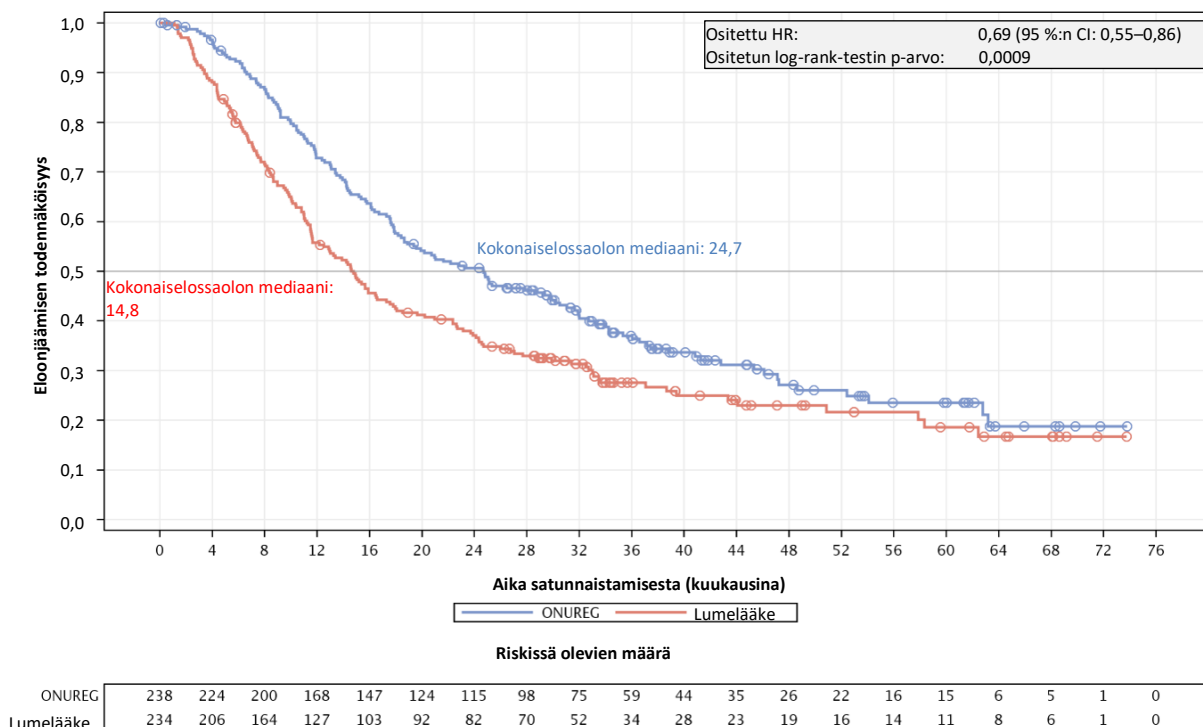
Päätetapahtumat	Onureg (N = 238)	Lumelääke (N = 234)
Hoito keskeytetty – sairaus uusiutunut, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = luottamusväli (confidence interval)

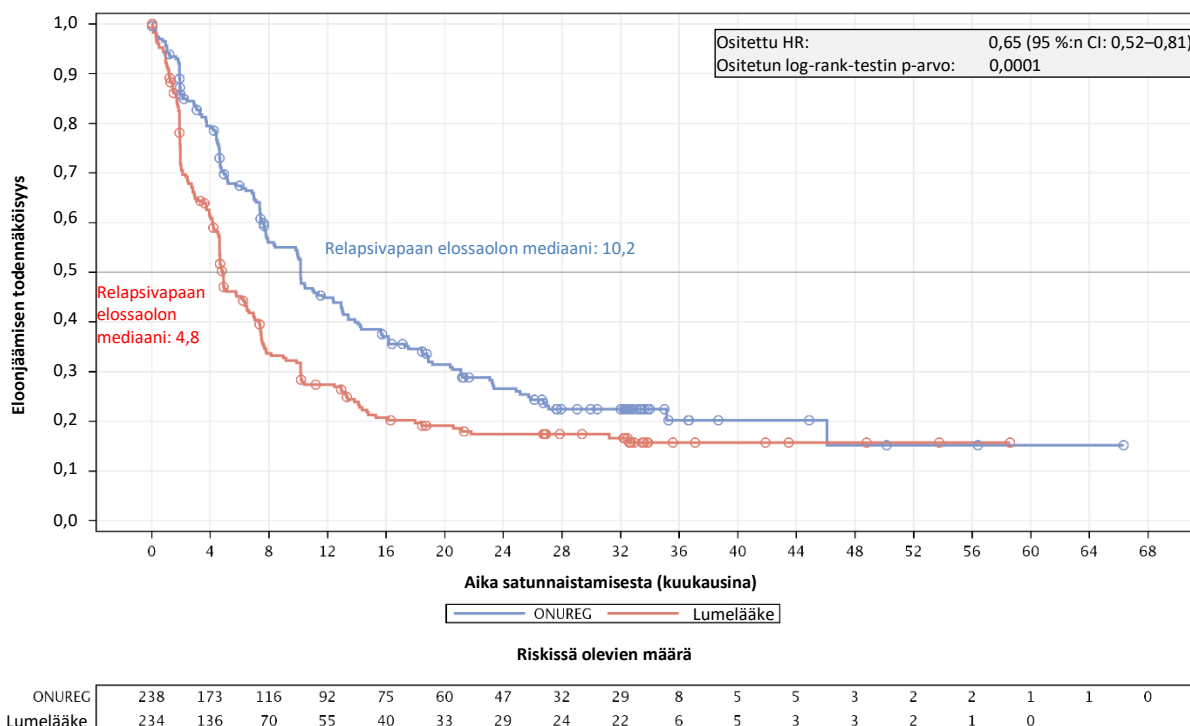
Kokonaiselossaolon ja relapsivapaan elossaolon analyysit ennalta määritetyissä alaryhmissä osoittivat Onureg-valmisteen yhtäläisen hoitotehon kaikissa demografisissa ja sairauteen liittyvissä alaryhmissä, mukaan lukien lähtötason sytogeneettinen riski, aiempien konsolidaatiosyklkien lukumäärä ja CR:n/CRi:n status.

Kaplan–Meier-kuvaajat kuvaavat kokonaiselossaolon (ks. kuva 1) ja relapsivapaan elossaolon (ks. kuva 2) tulokset.

Kuva 1: Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja: Onureg ja lumelääke (hoitoaikeen mukainen [ITT] populaatio)



Kuva 2: Relapsivapaan elossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja: Onureg ja lumelääke (hoitoaikeen mukainen [ITT] populaatio)



Potilailla, joiden annostusta suurennettiin relapsin takia 300 mg:aan 21 päivän ajaksi, kokonaiselossaolon mediaani (22,8 kuukautta Onureg-haarassa ja 14,6 kuukautta lumelääkehaarassa) ja relapsivapaan elossaolon mediaani (7,4 kuukautta Onureg-haarassa ja 4,6 kuukautta lumelääkehaarassa) olivat verrannollisia koko tutkimuksen tulosten kanssa.

Onureg-valmisteella oli lumelääkkeeseen verrattuna suotuisa hoidollinen vaikutus kokonaiselossaoloon sekä MRD-positiivisilla että MRD-negatiivisilla potilailla (MRD, minimaalinen jäännöstauti). Kokonaiselossaoloon vaikuttava hoitoteho oli voimakkaampi MRD-positiivisilla potilailla (HR = 0,69; 95 %:n CI: 0,51; 0,93) kuin MRD-negatiivisilla potilailla (HR = 0,81; 95 %:n CI: 0,59; 1,12).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu (Health related quality of life, HRQoL)

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin FACIT-F-asteikolla (Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue), EQ-5D-3L-mittarilla (Five dimensions three levels health utility index) ja visuaalis-analogisella asteikolla (VAS). Lähtötasolla potilaiden väsymys oli vähäistä ja terveyteen liittyvän elämänlaadun taso hyvä. Lähtötaso oli yleisesti ottaen verrannollinen saman ikäisen muun väestön kanssa. Tämä terveyteen liittyvän elämänlaadun taso säilyi Onureg-valmistetta saaneilla niin lähtötasoon kuin lumelääkettä saaneisiinkin verrattuna. Selvään heikkenemiseen kulunut aika ja niiden potilaiden osuus, joilla oli kliinisesti merkittävää heikkenemistä, olivat samankaltaisia Onureg-valmistetta ja lumelääkettä saaneilla potilailla. Yleisesti ottaen löydökset osoittavat, että terveyteen liittyvä elämänlaatu oli samankaltainen Onureg-haarassa ja lumelääkehaarassa eikä siinä ajan myötä tapahtunut kliinisesti merkittävää heikkenemistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Altistus oli yleisesti ottaen lineaarista ja systeeminen altistus suureni suhteessa annokseen; tutkittavien välillä havaittiin kuitenkin suuria eroja. Geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin [% CV]) C_{max} oli 145,1 ng/ml (63,7) ja AUC-arvo 241,6 ng h/ml (64,5) suun kautta annetun 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Toistuva anto suositellulla annoksella ei johtanut lääkeaineen kertymiseen. Atsatisidiinin

imeytyminen oli nopeaa, ja T_{max} -arvojen mediaani saavutettiin 1 tunnin kuluttua annoksesta. Keskimääräinen biologinen hyötyosuus suun kautta annon jälkeen suhteessa ihon alle antoon oli noin 11 %.

Ruuan vaikutus

Ruulla oli hyvin vähäinen vaikutus Onureg-valmisteen altistukseen. Tästä syystä Onureg-valmisteen voi ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

Jakautuminen

Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli 70 kg painavalla henkilöllä 12,6 l/kg. Atsasiidiinin sitoutuminen plasman proteiineihin oli 6–12 %.

Biotransformaatio

In vitro -tietojen perusteella atsasiidiinin metabolia ei vaikuta välittyvän sytokromi P450:n isoentsyymien (CYP) kautta. Atsasiidiini läpikäy spontaanin hydrolyysin ja sytidiinideaminaasin välittämän deaminaation.

Eliminaatio

Näennäisen puhdistuman geometrinen keskiarvo oli 1 242 l/tunnissa ja geometrinen keskimääräinen puoliintumisaika oli noin 0,5 tuntia. Kun viidelle syöpäpotilaalle annettiin ^{14}C -atsasiidiinia laskimoon, kumulatiivinen erittyminen virtsaan oli 85 % radioaktiivisesta annoksesta. Annetusta radioaktiivisuudesta < 1% erittyi ulosteeseen kolmen päivän aikana. Keskimääräinen radioaktiivisuuden erittyminen virtsaan ^{14}C -atsasiidiinin ihon alle annon jälkeen oli 50 %. Virtsaista mitatun muuttumattoman atsasiidiinin määrä suhteessa annokseen oli ihon alle tai suun kautta annostelun jälkeen < 2 %. Eritymistä ulosteeseen suun kautta annostelun jälkeen ei ole mitattu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Atsasiidiinin epigeneettistä säätelevää vaikutusta DNA:n globaalin metylaation vähenemiseen veressä pidettiin yllä pitkittyneellä altistuksella, jossa 300 mg annettiin päivittäin 14 tai 21 päivän ajan 28-päivän syklistä myelooisia syöpiä, mukaan lukien AML:ää, sairastaville potilaille vaiheen 1/2 tutkimuksessa. Atsasiidiinin plasma-altistuksen ja veren globaalin DNA:n metylaation vähentymisen farmakodynaamisen vaikutuksen välillä havaittiin positiivinen korrelaatio.

Erityisryhmät

Iäkkäät

286 AML-potilaalla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä (46–93 vuotta) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta Onureg-valmisteen farmakokinetiikkaan. Tästä syystä Onureg-valmisteen annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaan iän mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Muodollisia tutkimuksia potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tehty. Maksan vajaatoiminnalla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan, koska atsasiidiini läpikäy spontaanin hydrolyysin ja sytidiinideaminaasin välittämän deaminaation. Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan ASAT-arvolla (8–155 U/L), ALAT-arvolla (5–185 U/L) ja lievällä maksan vajaatoiminnalla ($\text{BIL} \leq \text{ULN}$ ja $\text{ASAT} > \text{ULN}$ tai $\text{BIL} 1\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT-arvo) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta atsasiidiinin farmakokinetiikkaan. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta ($\text{BIL} > 1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT-arvo) atsasiidiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Atsasiidiinin farmakokinetiikkaa verrattiin päivittäisen ihon alle annetun (päivät 1–5) 75 mg/m²:n päiväannoksen jälkeen kuudella syöpäpotilaalla, joilla oli normaali munuaisten toiminta ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$), ja kuudella syöpäpotilaalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$). Vaikea munuaisten vajaatoiminta lisäsi atsasiidiinin altistusta noin 70 %:lla kerta-annoksen jälkeen ja 41 %:lla toistuvien ihon alle annettujen annosten jälkeen. Altistuksen suurenemisella ei ollut korrelaatiota haittatapahtumien lisääntymisen kanssa.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että 300 mg:n Onureg-annoksen annon jälkeen atsasitidiinin AUC-arvo plasmassa nousi lievää munuaisten vajaatoimintaa (CLcr: ≥ 60 – < 90 ml/min) sairastavilla potilailla 19 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (CLcr: ≥ 30 – < 60 ml/min) sairastavilla 25 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CLcr: < 30 ml/min) sairastavilla 38 %. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutus Onureg-valmisteseen oli samankaltainen kuin edellä kuvatussa injektoidavalla atsasitidiinilla tehdyssä kliinisessä, munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa (~ 40 %:n lisäys AUC-arvossa). Atsasitidiinin altistus (AUC) on noin 75 % pienempi suun kautta annon jälkeen kuin ihon alle annon jälkeen, joten noin 40 %:n altistuksen lisäys suun kautta annon jälkeen katsotaan edelleen turvalliseksi ja siedettäväksi. Tästä syystä Onureg-annosta ei tarvitse muuttaa lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Rotu ja etninen tausta

Rodun tai etnisen taustan vaikutuksia Onureg-valmisteen farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla tehdyssä 14 päivän toksisuustutkimuksessa, jossa atsasitidiinia annettiin koirille suun kautta, kuolleisuutta ilmeni annoksilla 8 ja 16 mg/m² päivässä. Suurin siedetty annos oli 4 mg/m²/päivä. Yhden tai kaikkien annosten annon jälkeen pansytopenia korreloi luuytimen hypoplasian, imukuduskadon, rauhasen/luumenin laajentumisen ja paksu- ja ohutsuolen limakalvon suolirauhasten solukuoleman kanssa ja/tai havaittiin sentrilobulaarista maksasolujen vakuolisaatiota. Suurimmalla siedetyllä annoksella nämä löydökset paranivat kokonaan tai osittain kolmen viikon kuluttua. Kun atsasitidiinia annettiin parenteraalisesti vertailukelpoisilla annoksilla jyrksijöille, koirille ja apinoille, niillä havaittiin kuolleisuutta ja vastaavaa kohde-elintoksisuutta. Atsasitidiinin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Atsasitidiini indusoi sekä geenimutaatioita että kromosomipoikkeavuuksia bakteeri- ja nisäkäslajien solujärjestelmissä *in vitro*. Atsasitidiinin mahdollista karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä ja rotilla. Atsasitidiini indusoi hematopoeettisen järjestelmän kasvaimia naarashiirissä, kun sitä annettiin vatsakalvonsisäisesti 3 kertaa viikossa 52 viikon ajan. 50 viikkoa vatsakalvonsisäisesti atsasitidiinia saaneilla hiirillä todettiin lymforetikulaarisen järjestelmän, keuhkojen, rintarauhasen ja ihon kasvainten esiintyvyyden lisääntyneen. Rotilla suoritettussa tuumorigeenisuutta koskevassa kokeessa havaittiin kiveskasvainten esiintyvyyden lisääntyneen.

Hiirillä suoritetuissa varhaisen vaiheen sikiötoksisuutta koskevissa kokeissa todettu kohtukuolemien (lisääntynyt imeytyminen) esiintyvyys oli 44 % organogeneesin aikana annetun yksittäisen vatsakalvonsisäisen atsasitidiinipistoksen jälkeen. Aivojen kehitysvaurioita on todettu hiirillä, joille annettiin atsasitidiinia kovan suulaen sulkeutumisen aikana tai ennen sitä. Rotilla atsasitidiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia annettaessa ennen implantaatiota, mutta se oli selvästi embryotoksinen annettaessa organogeneesin aikana. Organogeneesin aikaisia sikiövaurioita rotilla olivat: keskushermoston anomaliat (eksenkefalia/enkefaloseele), raajojen anomaliat (mikromelia, kampurajalka, syndaktylia, oligodaktylia) ja muut (mikroftalmia, mikrognatia, vatsahalkio, ödeema ja kylkiluiden epämuodostumat).

Atsasitidiinin anto uroshiirille ennen parittelua naarashiirien kanssa, jotka eivät saaneet atsasitidiinia, johti heikentyneeseen hedelmällisyyteen ja keskenmenoon tai jälkeläisten menetykseen hedelmöitystä seuraavassa embryonaalisessa ja syntymän jälkeisessä kehityksessä. Atsasitidiinin antamisesta urosrotille seurasi kivesten ja lisäkivesten painon pieneneminen, siittiöiden määrän väheneminen, raskauksien väheneminen, epämuodostuneiden alkoiden lisääntyminen ja alkio menetysten lisääntyminen paritelluilla naarailta (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa (E460, E551)

Onureg 200 mg:n tabletin päällyste

Opadry II (vaaleanpunainen), jonka aineet ovat:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Polyeteeniglykoli/makrogolit (E1521)

Triasetiini (E1518)

Punainen rautaoksidi (E172)

Onureg 300 mg:n tabletin päällyste

Opadry II (ruskea), jonka aineet ovat:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Polyeteeniglykoli/makrogolit (E1521)

Triasetiini (E1518)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/PVC/alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauksessa on 7 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Onureg on sytotoksinen lääkevalmiste. Jos kalvopäällysteisten tablettien sisältämää jauhetta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos jauhetta joutuu limakalvoille, alue on huuhdeltava huolellisesti vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 kesäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
atsasitidiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg atsasitidiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Älä jaa, murskaa, liuota tai pureskele tabletteja.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsiteltävä varovasti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

7 tabl: EU/1/21/1556/001
14 tabl: EU/1/21/1556/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onureg 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
atsasitidiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg atsasitidiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
7 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Älä jaa, murskaa, liuota tai pureskele tabletteja.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsiteltävä varovasti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

7 tabl: EU/1/21/1556/003
14 tabl: EU/1/21/1556/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onureg 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onureg 200 mg tabletit
atsasitidiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onureg 300 mg tabletit
atsasitidiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

atsasitidiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onureg on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onureg-valmistetta
3. Miten Onureg-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onureg-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onureg on ja mihin sitä käytetään

Mitä Onureg on

Onureg on syöpälääke, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltään antimetaboliitit. Onureg sisältää vaikuttavana aineena atsasitidiinia.

Mihin Onureg-valmistetta käytetään

Onureg-valmistetta käytetään aikuisilla hoitamaan akuuttia myelooista leukemiaa (AML). Tämä syöpätyyppi vaikuttaa luuytimeen ja voi vaikeuttaa verisolujen normaalia tuotantoa.

Onureg-valmistetta käytetään pitämään sairaus hallinnassa (remissiossa eli tilassa, jossa sairaus ei ole yhtä vaikea tai aktiivinen).

Miten Onureg toimii

Onureg toimii estämällä syöpäsolujen kasvua. Onureg-valmisteen vaikuttava aine atsasitidiini toimii muuttamalla tapaa, jolla solut käynnistävät ja lopettavat geenien toimintaa. Lisäksi lääke vähentää uuden geneettisen aineksen (RNA:n ja DNA:n) tuotantoa. Näiden vaikutusten oletetaan estävän leukemiaan liittyvien syöpäsolujen kasvua.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on Onureg-valmisteen vaikutusta koskevia kysymyksiä tai jos haluat tietää, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onureg-valmistetta

Älä ota Onureg-valmistetta

- jos olet allerginen atsasitidiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Verikokeet

Sinulta otetaan verikokeita ennen Onureg-hoidon aloittamista ja Onureg-hoidon aikana, jotta voidaan tarkistaa, että sinulla on riittävästi verisoluja ja että maksasi ja munuaisesi toimivat asianmukaisesti. Lääkäri päättää, kuinka usein sinulta otetaan verikokeita.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin seuraavista oireista Onureg-hoidon aikana:

- mustelmat tai verenvuoto – tämä saattaa johtua siitä, että sinulla on alentunut määrä verihiutaleita.
- kuume – tämä saattaa johtua tulehduksesta, joka voi johtua siitä, että sinulla on alentunut määrä veren valkosoluja – tilanne voi olla henkeä uhkaava.
- ripuli, oksentelu tai pahoinvointi.

Lääkäri voi tällöin joutua muuttamaan annostasi, keskeyttämään Onureg-hoidon tai lopettamaan Onureg-hoidon kokonaan. Lääkäri saattaa määrätä muita lääkkeitä oireidesi hoitamiseksi.

Lapset ja nuoret

Onureg-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onureg

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tarpeen sen vuoksi, että Onureg saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Onureg-valmisteen toimintaan.

Raskaus, ehkäisy ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Miesten ei pidä siittää lapsia Onureg-hoidon aikana.

Raskaus

Älä ota Onureg-valmistetta raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa lastasi. Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi hoidon aikana.

Ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Onureg-hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan Onureg-hoidon jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Onureg-hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan Onureg-hoidon jälkeen.

Lääkäri keskustelee kanssasi sinulle parhaiten sopivasta ehkäisymenetelmästä.

Imetys

Älä imetä Onureg-hoidon aikana, sillä se voi olla haitallista lapsellesi.

Hedelmällisyys

Onureg saattaa vaikuttaa kykyysi saada lapsia. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen Onureg-valmisteen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea olosi väsyneeksi tai heikoksi tai sinulla saattaa olla keskittymisvaikeuksia. Jos näin käy tai jos sinulla on muita haittavaikutuksia, älä aja moottoriajoneuvoa tai käytä koneita.

Onureg sisältää laktoosia

Onureg sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Onureg sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Onureg-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Onureg-valmistetta otetaan

- Suositeltu annos on 300 mg suun kautta kerran päivässä.
- Lääkäri voi pienentää annosta 200 mg:aan päivässä.

Onureg-valmistetta annetaan 28 päivän hoitosykleissä.

- Onureg-valmistetta otetaan joka päivä syklin ensimmäisen 14 päivän ajan kunkin 28 päivän syklin aikana.
- Tämän jälkeen valmistetta ei oteta loppusyklin eli seuraavan 14 päivän aikana.

Lääkäri määrää sinulle sopivan Onureg-annoksen. Lääkäri voi päättää:

- pidentää hoitoa yli 14 päivän kussakin hoitosyklissä
- pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti
- vähentää hoitopäivien lukumäärää 7 päivään.

Ota Onureg-valmistetta aina siten kuin lääkäri on määrännyt.

Lääkäri antaa sinulle pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi lääkettä, joka otetaan aina 30 minuuttia ennen Onureg-tabletin ottamista ensimmäisen ja toisen hoitosyklin aikana. Lääkäri määrää pahoinvointilääkettä tarvittaessa myös tätä pidemmäksi ajaksi.

Tämän lääkkeen käyttö

- Ota Onureg-tabletti kerran päivässä – samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletit kokonaisina yhden täyden vesilasillisen kera.
- Jotta saat varmasti oikean annoksen, älä jaa, murskaa, liota tai pureskele tabletteja.
- Voit ottaa tabletit ruuan kanssa tai aterioiden välillä.

Jos oksennat tabletin ottamisen jälkeen, älä ota toista annosta samana päivänä. Odota seuraavaan päivään ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kahta annosta samana päivänä.

Jos rikkoutuneen tabletin sisältämää jauhetta joutuu iholle, pese iho heti huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos jauhetta joutuu silmiin, nenään tai suuhun, huuhtelee alue huolellisesti vedellä.

Jos otat enemmän Onureg-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi ota yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Onureg-valmistetta

Jos unohdat ottaa Onureg-valmistetta tavanomaiseen aikaan, ota tavanomainen annos heti kun muistat saman päivän aikana ja seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tai oksentamasi tabletin.

Jos lopetat Onureg-valmisteen oton

Älä lopeta Onureg-valmisteen ottamista ellei lääkäri niin päättä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin seuraavista oireista Onureg-hoidon aikana:

- mustelmat tai verenvuoto – tämä saattaa johtua siitä, että sinulla on alentunut määrä verihiutaleita
- kuume – tämä saattaa johtua tulehduksesta, joka voi johtua siitä, että sinulla on alentunut määrä veren valkosoluja – tilanne voi olla henkeä uhkaava
- ripuli, oksentelu tai pahoinvointi.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- ummetus
- vatsakipu
- tulehdukset nenässä, nenän sivuonteloissa ja kurkussa
- keuhkotulehdus
- väsymys tai heikotus
- ruokahaluttomuus
- eri puolilla kehoa tuntuva kipu – voi vaihdella terävästä kivusta tasaiseen särkyyn
- jäykät nivelet
- selkäkipu.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- nuhakuume
- virtsatie-tulehdus
- heinänuha
- ahdistuneisuus
- painonlasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Onureg-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onureg sisältää

- Vaikuttava aine on atsasitidiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää joko 200 mg tai 300 mg atsasitidiinia.
- Muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E572), mannitoli (E421) ja silisifioitu mikrokiteinen selluloosa (E460, E551).
- 200 mg:n tabletin päällyste Opadry II (vaaleanpunainen) sisältää hypromelloosia (E464), titaanidioksidia (E171), laktoosimonohydraattia, polyeteeniglykolia/makrogolia (E1521), triasetiinia (E1518) ja punaista rautaoksidia (E172). Ks. kohta 2 ”Onureg sisältää natriumia”.
- 300 mg:n tabletin päällyste Opadry II (ruskea) sisältää hypromelloosia (E464), titaanidioksidia (E171), laktoosimonohydraattia, polyeteeniglykolia/makrogolia (E1521), triasetiinia (E1518), punaista rautaoksidia (E172), keltaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172). Ks. kohta 2 ”Onureg sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Onureg 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”200” ja toisella puolella merkintä ”ONU”.

Onureg 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolella merkintä ”ONU”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, joissa on alumiinifolio.

Pakkauksessa on 7 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.