

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onureg 200 mg filmom obložene tablete

Onureg 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Onureg 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg azacitidina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,61 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Onureg 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg azacitidina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5,42 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Onureg 200 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalna, filmom obložena tableta, 17,0 x 7,6 mm, s utisnutom oznakom „200” na jednoj strani i „ONU” na drugoj strani.

Onureg 300 mg filmom obložene tablete

Smeđa, ovalna, filmom obložena tableta, 19,0 x 9,0 mm, s utisnutom oznakom „300” na jednoj strani i „ONU” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Onureg je indiciran kao terapija održavanja u odraslih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji su nakon indukcijske terapije s konsolidacijskim liječenjem ili bez njega postigli potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike (CRi) i koji nisu kandidati za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (THMS), uključujući one koji su odlučili da joj se ne podvrgnu.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Onuregom treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni kemoterapijskih lijekova.

Tijekom prva 2 ciklusa liječenja, 30 minuta prije svake doze Onurega bolesnike treba liječiti antiemetikom. Nakon 2 ciklusa, ako nije bilo mučnine i povraćanja, profilaksa antiemeticima može se izostaviti (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg azacitidina peroralno jednom dnevno. Svaki ponavljani ciklus sastoji se od razdoblja liječenja u trajanju od 14 dana nakon čega slijedi razdoblje bez liječenja od 14 dana (28-dnevni ciklus liječenja).

Liječenje Onuregom treba nastaviti sve dok u perifernoj krvi ili koštanoj srži ne bude do najviše 15% blasta ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (za recidiv bolesti vidjeti raspored prilagodbe doze).

Onureg se ne smije primjenjivati naizmjenice s injektabilnim azacitidinom zbog razlike u izloženosti, dozi i rasporedu liječenja. Preporučuje se da zdravstveni radnici provjere naziv lijeka, dozu i put primjene.

Laboratorijske pretrage

Prije uvođenja terapije potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku. Kontrola kompletne krvne slike preporučuje se također svaki drugi tjedan u prva 2 ciklusa (56 dana), zatim svaki drugi tjedan u sljedeća 2 ciklusa nakon prilagodbe doze, a potom jednom mjesečno prije početka kasnijih ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.4).

Raspored prilagodbe doze zbog recidiva AML-a

U slučaju recidiva s 5% do 15% blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži potrebno je, uz kliničku procjenu, razmotriti produžetak rasporeda doziranja od 14 na 21 dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa. Ni u jednom 28-dnevnom ciklusu primjena doze ne smije prelaziti 21 dan. Liječenje Onuregom treba prekinuti ako je u perifernoj krvi ili koštanoj srži prisutno više od 15% blasta ili ako tako odluči liječnik.

Prilagodba doze zbog nuspojava

Smjernice za prilagodbu doze u slučaju hematoloških i nehematoloških nuspojava izrađene su na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Prilagodba doza zbog hematoloških i nehematoloških nuspojava

Kriteriji*	Preporučeni postupak
Neutropenija 4. stupnja ili neutropenija 3. stupnja s vrućicom	<u>Prva pojava</u> - Prekinuti primjenu Onurega. Nastaviti ciklus liječenja pri istoj dozi kad se broj neutrofila vrati na 2. ili niži stupanj. - Primijeniti potpurnu skrb kao što je faktor za stimulaciju kolonije granulocita (engl. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>, GCSF) prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.4). <u>Pojava u 2 uzastopna ciklusa</u> - Prekinuti primjenu Onurega. Kad se broj neutrofila vrati na 2. ili niži stupanj, nastaviti ciklus liječenja pri sniženoj dozi od 200 mg. - Ako je u bolesnika toksičnost prisutna i nakon sniženja doze, trajanje liječenja skratiti za 7 dana. - Ako se toksičnost nastavi ili ponovno pojavi i nakon sniženja doze i skraćanja rasporeda primjene, prekinuti primjenu Onurega. - Primijeniti mjere potporne skrbi kao što je GCSF prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.4).

Kriteriji*	Preporučeni postupak
Trombocitopenija 4. stupnja ili trombocitopenija 3. stupnja s krvarenjem	<u>Prva pojava</u> - Prekinuti primjenu Onurega. Kad se broj trombocita vrati na 2. ili niži stupanj, nastaviti ciklus liječenja pri istoj dozi. <u>Pojava u 2 uzastopna ciklusa</u> - Prekinuti primjenu Onurega. Kad se broj neutrofila vrati na 2. ili niži stupanj, nastaviti ciklus liječenja pri sniženoj dozi od 200 mg. - Ako je u bolesnika toksičnost prisutna i nakon sniženja doze, trajanje liječenja skratiti za 7 dana. - Ako se toksičnost nastavi ili ponovno pojavi i nakon sniženja doze i skraćanja rasporeda primjene, prekinuti primjenu Onurega.
Mučnina, povraćanje ili proljev 3. ili višeg stupnja	- Prekinuti primjenu Onurega. Kad se toksičnost smanji na 1. ili niži stupanj, nastaviti ciklus liječenja pri istoj dozi. - Primijeniti mjere potporne skrbi kao što je terapija antiemeticima i početi liječiti proljev čim se pojave simptomi (vidjeti dio 4.4). - Pri ponovnoj pojavi događaja, prekinuti primjenu doze do smanjenja na 1. ili niži stupanj i sniziti dozu na 200 mg. - Ako je u bolesnika toksičnost prisutna i nakon sniženja doze, trajanje liječenja skratiti za 7 dana. - Ako se toksičnost nastavi ili ponovno pojavi i nakon sniženja doze i skraćanja rasporeda primjene, prekinuti primjenu Onurega.
Drugi nehematološki događaji 3. ili višeg stupnja	- Prekinuti primjenu Onurega i pružiti medicinsku potporu prema lokalnim preporukama. Kad se toksičnost smanji na 1. ili niži stupanj, nastaviti ciklus liječenja pri istoj dozi. - Pri ponovnoj pojavi toksičnosti, prekinuti primjenu Onurega do smanjenja na 1. ili niži stupanj i sniziti dozu na 200 mg. - Ako je u bolesnika toksičnost prisutna i nakon sniženja doze, trajanje liječenja skratiti za 7 dana. - Ako se toksičnost nastavi ili ponovno pojavi i nakon sniženja doze i skraćanja rasporeda primjene, prekinuti primjenu Onurega.

* 1. stupanj označava blage, 2. stupanj umjerene, 3. stupanj teške, 4. stupanj životno opasne toksičnosti
 Stupnjevi toksičnosti u skladu su sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Propuštena ili odgođena doza

Ako se dozu Onurega propusti ili ne uzme u uobičajeno vrijeme, treba je uzeti što prije istoga dana. Zatim je sljedeću dozu potrebno uzeti u uobičajeno vrijeme sljedećega dana. Istoga dana ne smiju se uzeti dvije doze.

Ako se dozu povрати, drugu se dozu ne smije uzeti istoga dana. Umjesto toga, s dozom treba nastaviti u uobičajeno vrijeme sljedećega dana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Onureg se može primjenjivati u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije bez početne prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin (BIL) $\leq$ gornje granice normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN, ili BIL od 1 do $1,5 \times$ GGN i AST bilo koje vrijednosti) (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike s umjerenim (BIL $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) i teškim oštećenjem jetrene funkcije (BIL $> 3 \times$ GGN) potrebno je češće nadzirati zbog mogućih nuspojava i provoditi odgovarajuću prilagodbu doze (vidjeti tablicu 1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Onurega u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onureg je za peroralnu primjenu.

Onureg se može uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s čašom vode, otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Ne smiju se lomiti, drobiti, otapati ili žvakati (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost

Liječenje Onuregom može biti povezano s neutropenijom, trombocitopenijom i febrilnom neutropenijom (za učestalosti vidjeti dio 4.8). Zbog hematoloških toksičnosti, primjenu Onurega može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili potpuno ukinuti. Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave epizode vrućice. Bolesnike s malim brojem trombocita treba upozoriti da prijave rane znakove ili simptome krvarenja. Na temelju individualnih karakteristika bolesnika, odgovora na liječenje i u skladu s važećim kliničkim smjernicama, potrebno je primijeniti mjere potporne skrbi kao što su antibiotici i/ili antipiretici za liječenje infekcije/vrućice i GCSF zbog neutropenije (vidjeti dio 4.2, tablicu 1).

Prije uvođenja terapije potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku. Također se preporučuje kontrola kompletne krvne slike svaki drugi tjedan tijekom prva 2 ciklusa (56 dana), zatim svaki drugi tjedan tijekom sljedeća 2 ciklusa nakon prilagodbe doze, a potom jednom mjesečno prije početka kasnijih ciklusa liječenja.

Bolesnike s umjerenim (BIL $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) i teškim oštećenjem jetrene funkcije (BIL $> 3 \times$ GGN) potrebno je češće nadzirati radi moguće pojave nuspojava te prema potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2, tablicu 1).

Sindrom diferencijacije

Slučajevi sindroma diferencijacije (poznat i kao sindrom retinoične kiseline) prijavljeni su u bolesnika koji su primali peroralni azicitidin. Sindrom diferencijacije može biti smrtonosan, a simptomi i klinički nalazi obuhvaćaju respiratorni distress, plućne infiltrate, vrućicu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo povećanje tjelesne težine, pleuralne izljeve, perikardijalne izljeve, hipotenziju i bubrežnu disfunkciju (vidjeti dio 4.8). Kad se prvi put pojave simptomi ili znakovi koji upućuju na sindrom diferencijacije, potrebno je razmotriti liječenje visokim dozama intravenskih kortikosteroida i

hemodinamsko praćenje. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene peroralnog azacitidina dok se simptomi ne povuku, a ako se nastavi s primjenom lijeka, savjetuje se oprez.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalne toksičnosti bile su najčešće nuspojave u bolesnika liječenih Onuregom (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba primijeniti profilaktičku terapiju antiemetikima u prva 2 ciklusa liječenja Onuregom (vidjeti dio 4.2). Proljev treba početi liječiti čim se pojave simptomi. Zbog gastrointestinalnih toksičnosti, primjenu Onurega može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti ili potpuno ukinuti (vidjeti dio 4.2).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga. Muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon toga (vidjeti dio 4.6).

Nepodnošenje laktoze

Tablete Onurega sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija lijek-lijek s azacitidinom.

U slučaju istodobne primjene s drugim antineoplasticima, preporučuje se oprez i praćenje jer se ne može isključiti antagonistički, aditivni ili sinergistički farmakodinamički učinak. Ti učinci mogu ovisiti o dozi, redoslijedu i rasporedu primjene.

Na izloženost Onuregu minimalno je utjecala istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (omeprazol). Stoga prilagodba doze nije potrebna kad se Onureg primjenjuje istodobno s inhibitorima protonske pumpe ili drugim modifikatorima pH vrijednosti.

Jedno *in vitro* ispitivanje azacitidina s frakcijama ljudske jetre pokazalo je da se azacitidin ne metabolizira posredovanjem izooblika citokroma P450 (CYP). Stoga se interakcije s induktorima ili inhibitorima CYP-a ne smatraju vjerojatnim (vidjeti dio 5.2).

Klinički značajni inhibicijski ili induksijski učinci azacitidina na metabolizam supstrata citokroma P450 nisu vjerojatni (vidjeti dio 5.2). Klinički značajne interakcije lijek-lijek ne očekuju se kad se Onureg primjenjuje istodobno sa supstratima P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistencije na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporters*, OAT) OAT1 i OAT3, polipeptida za prijenos organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3, ili prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) OCT2.

Azacitidin nije supstrat P-gp-a, pa se stoga ne očekuje njegova interakcija s induktorima ili inhibitorima P-gp-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja. Muškarce treba upozoriti da ne smiju začeti dijete tijekom liječenja te da moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Onurega u trudnica. Ispitivanja na miševima i štakorima pokazala su reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Na temelju rezultata dobivenih u ispitivanjima na životinjama i mehanizma djelovanja Onurega, ne preporučuje se primjena Onurega tijekom trudnoće (osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako je to prijeko potrebno) niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Prednosti liječenja treba usporediti s mogućim rizikom za fetus u svakom pojedinačnom slučaju. U slučaju da bolesnica ili partnerica zatrudni tijekom terapije Onuregom, bolesnika/bolesnicu treba upoznati s potencijalnim rizikom za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se azacitidin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom terapije Onuregom zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčeta (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema podataka o utjecaju azacitidina na plodnost kod ljudi. U životinja su zabilježeni štetni učinci primjene azacitidina na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3). Bolesnicima koji žele začeti dijete treba savjetovati da potraže savjet u pogledu mogućnosti reprodukcije i kriopohrane jajnih stanica ili sperme prije nego što započnu liječenje Onuregom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Onureg malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uz primjenu Onurega zabilježen je umor. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su mučnina (64,8%), povraćanje (59,7%), proljev (50,4%), neutropenija (44,5%), umor/astenija (44,1%)⁵, konstipacija (38,6%), trombocitopenija (33,5%), bol u abdomenu (21,6%)⁴, infekcija dišnog sustava (17%)², artralgiya (13,6%), smanjen apetit (12,7%), febrilna neutropenija (11,9%), bol u leđima (11,9%), leukopenija (10,6%), bol u udovima (10,6%) i pneumonija (10,2%)¹.

Ozbiljne nuspojave javile su se u 16,1% bolesnika koji su uzimali Onureg. Najčešće ozbiljne nuspojave jesu febrilna neutropenija (6,8%) i pneumonija (5,1%)¹.

Zbog nuspojava Onureg je trajno prestalo uzimati 6,8% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su zahtijevale trajni prestanak bile su mučnina (2,1%), proljev (1,7%) i povraćanje (1,3%).

Zbog nuspojava, primjenu doze Onurega privremeno je prekinulo 36,4% bolesnika. Nuspojave zbog kojih je bilo potrebno prekinuti primjenu doze bile su neutropenija (19,9%), trombocitopenija (8,5%), mučnina (5,5%), proljev (4,2%), povraćanje (3,8%), pneumonija (3,4%)¹, leukopenija (2,5%), febrilna neutropenija (2,1%) i bol u abdomenu (2,1%)⁴.

Zbog nuspojava u određenom razdoblju, sniženu dozu Onurega uzimalo je 14% bolesnika. Nuspojave zbog kojih je bilo potrebno sniziti dozu uključivale su neutropeniju (5,5%), proljev (3,4%), trombocitopeniju (1,7%) i mučninu (1,7%).

Tablični popis nuspojava

U tablici 2 prikazane su kategorije učestalosti nuspojava Onurega zabilježenih tijekom kliničkih ispitivanja i primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Onureg je primalo ukupno 236 bolesnika u pivotalnom ispitivanju faze 3. Medijan trajanja liječenja iznosio je 11,6 mjeseci (raspon: od 0,5 do 74,3 mjeseca) u skupini koja je primala Onureg.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti. U tablici u nastavku, nuspojave su prikazane prema najvišoj zabilježenoj učestalosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s AML-om koji su primali Onureg kao terapiju održavanja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost svih stupnjeva
Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često</u> pneumonija^{1,6} infekcija dišnog sustava² <u>Često</u> sepsa influenca infekcija mokraćnog sustava³ bronhitis rinitis <u>Manje često</u> neutropenijska sepsa
Dobroćudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<u>Nepoznato</u> sindrom diferencijacije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> neutropenija trombocitopenija⁶ febrilna neutropenija⁶ leukopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> anksioznost
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> mučnina povraćanje proljev konstipacija bol u abdomenu⁴

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost svih stupnjeva
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često artralgija bol u leđima bol u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor/astenija ⁵
Pretrage	Često smanjena tjelesna težina

^a Svi štetni događaji zabilježeni u najmanje 5,0% bolesnika u skupini koja je primala Onureg i s učestalošću barem 2,0% većom od one u skupini koja je primala placebo.

¹ Skupni pojmovi uključuju pneumoniju, bronhopulmonalnu aspergilozu, infekciju pluća, pneumoniju izazvanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, atipičnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju i gljivičnu pneumoniju.

² Skupni pojmovi uključuju infekciju gornjeg dišnog sustava, infekciju dišnog sustava i virusnu infekciju dišnog sustava.

³ Skupni pojmovi uključuju infekciju mokraćnog sustava, bakterijsku infekciju mokraćnog sustava, infekciju izazvanu bakterijom *Escherichia coli* i cistitis.

⁴ Skupni pojmovi uključuju bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu i gastrointestinalni bol.

⁵ Skupni pojmovi uključuje umor i asteniju.

⁶ Nuspojave od kojih se najmanje jedna smatra opasnom za život (ako je ishod nuspojave smrt, uključuje se u nuspojave koje su prouzročile smrt).

Opis odabranih nuspojava

Hematološka toksičnost

U bolesnika liječenih Onuregom, često prijavljene nuspojave bile su novonastala neutropenija ili neutropenija 3. ili višeg stupnja koja se pogoršava (41,1%), trombocitopenija (22,5%) ili febrilna neutropenija (11,4%). Do prve pojave neutropenije 3. ili 4. stupnja, trombocitopenije ili febrilne neutropenije unutar prva 2 ciklusa došlo je u 19,9%, 10,6% odnosno 1,7% bolesnika liječenih Onuregom (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna toksičnost

Najčešće nuspojave u bolesnika liječenih Onuregom bile su gastrointestinalne toksičnosti. U bolesnika liječenih Onuregom prijavljene su mučnina (64,8%), povraćanje (59,7%) i proljev (50,4%). Do pojave proljeva 3. ili višeg stupnja došlo je u 5,1% bolesnika, povraćanja 3. ili višeg stupnja u 3,0% i mučnine u 2,5% bolesnika liječenih Onuregom. Do prve pojave mučnine, povraćanja ili proljeva 3. ili 4. stupnja, unutar prva 2 ciklusa došlo je u 1,7%, 3,0% odnosno 1,3% bolesnika liječenih Onuregom (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesniku treba nadzirati krvnu sliku i po potrebi primijeniti mjere potpornog liječenja prema lokalnim preporukama. Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje Onuregom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, antimetaboliti, analozi pirimidina, ATK oznaka: L01BC07

Mehanizam djelovanja

Azacitidin je inhibitor DNA metiltransferaze i epigenetički modifikator. Azacitidin se nakon unosa u stanicu i enzimске biotransformacije u nukleotidne trifosfate ugrađuje u DNA i RNA. Ugradnjom azacitidina u DNA stanica AML-a, putem inhibicije DNA metiltransferaza i smanjene metilacije DNA, dolazi do modifikacije epigenetičkih puteva. To dovodi do promjene u ekspresiji gena, uključujući ponovnu ekspresiju gena koji reguliraju supresiju tumora, imunosne puteve, stanični ciklus i diferencijaciju stanica. Ugradnja azacitidina u RNA stanica AML-a inhibira RNA metiltransferazu, smanjuje metilaciju RNA, smanjuje stabilnost RNA i sintezu proteina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost Onurega ispitivane su u multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) s dvostruko zaslijepjenim, randomiziranim, usporednim skupinama, a procjenjivala se primjena Onurega naspram placeba kao terapija održavanja u bolesnika s AML-om. Uključeni su bili bolesnici s *de novo* AML-om, sekundarnim AML-om nakon prethodno dijagnosticiranog mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili s kroničnom mijelomonocitnom leukemijom (engl. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML). Bolesnici su bili u dobi ≥ 55 godina i postigli su prvu potpunu remisiju (CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim oporavkom krvne slike (CRi) u roku od 4 mjeseca (± 7 dana) nakon intenzivne indukcijske kemoterapije, s konsolidacijskom terapijom ili bez nje. U vrijeme randomizacije bolesnici nisu ispunjavali uvjete za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (THMS), što je uključivalo i bolesnike koji nisu imali darivatelja ili koji se nisu željeli podvrgnuti transplantaciji.

Bolesnicima iz obje skupine pružana je najbolja potporna skrb koju je ispitivač smatrao potrebnom. Najbolja potporna skrb uključivala je, između ostalog, liječenje transfuzijama eritrocita, transfuzijama trombocita, primjenu lijeka za stimulaciju eritropoeze, antibiotika, terapiju antivroticima i/ili antimikoticima, primjenu faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF), terapiju antiemeticima i potporu u prehrani.

Bolesnici koji su postigli CR/CRi nakon završene intenzivne indukcijske terapije s konsolidacijom ili bez nje, primali su Onureg 300 mg (N = 236) ili placebo (N = 233) jednom dnevno od 1. do 14. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. U slučaju recidiva bolesti (5% do 15% blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži), raspored doziranja produžen je na 21 dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa prema odluci liječnika. Liječenje se nastavilo do napredovanja bolesti (opaženo je više od 15% blasta u perifernoj krvi ili koštanoj srži) ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno 472 bolesnika randomizirana su u omjeru 1:1 u skupinu koja primala Onureg i onu koja je primala placebo. Kao što pokazuje tablica 3, početni demografski podaci i karakteristike bolesti između skupina bolesnika s AML-om bili su uravnoteženi. Medijan trajanja liječenja iznosio je 11,6 mjeseci (raspon: od 0,5 do 74,3 mjeseca) u skupini koja je primala Onureg, naspram 5,7 mjeseci (raspon: od 0,7 do 68,5 mjeseci) u skupini koja je primala placebo. Za ukupno 51 bolesnika (21%) koji je primao Onureg i 40 bolesnika (17%) koji su primali placebo, raspored doziranja produžen je na 300 mg dnevno tijekom 21 dana zbog recidiva AML-a.

Od 469 bolesnika liječenih u ispitivanju faze 3, 61% (285/469) bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 11% (51/469) u dobi od 75 ili više godina. Između tih i mlađih bolesnika nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti primjene Onurega.

Tablica 3: Početni demografski podaci i karakteristike povezane s bolešću u ispitivanju CC-486-AML-001

Parametar	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Dob (godine)		
Medijan (min, maks)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Kategorija dobi, n (%)		
< 65 godina	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 godina do < 75 godina	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 godina	28 (11,8)	24 (10,3)
Spol, n (%)		
Muškarci	118 (49,6)	127 (54,3)
Žene	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Bijelci	216 (90,8)	197 (84,2)
Crnci ili Afroamerikanci	2 (0,8)	6 (2,6)
Azijati	6 (2,5)	20 (8,5)
Ostali	12 (5,0)	11 (4,7)
Nije prikupljeno ili zabilježeno	2 (0,8)	0 (0)
ECOG funkcionalni status, 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)
Status citogenetskog rizika pri dijagnozi, n (%)		
Intermedijarni rizik ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Nepovoljni rizik ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Početna klasifikacija AML-a, n (%)		
AML s ponavljajućim genetskim abnormalnostima	39 (16,4)	46 (19,7)
AML s promjenama povezanim s mijelodisplazijom	49 (20,6)	42 (17,9)
Mijeloične neoplazme povezane s terapijom	2 (0,8)	0 (0)
AML nije drugačije određen	148 (62,2)	145 (62,0)
Nedostaje	0 (0)	1 (0,4)
Tip AML-a, n (%)		
Primaran (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundaran	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD status pri randomizaciji³, n (%)		
Negativan	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitivan	103 (43,3)	116 (49,6)
Nedostaje	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akutna mijeloična leukemija, MDS = mijelodisplastični sindrom, CMML = kronična mijelomonocitna leukemija, ECOG (engl. *Eastern cooperative oncology group*) = Istočna kooperativna skupina za onkologiju, CR = morfološki potpuna remisija, CRi = morfološki potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike

¹ Intermedijarni rizik definiran je kao normalna citogenetika +8, t(9;11) ili druga nedefinirana.

² Nepovoljni rizik definiran je kao kompleks (≥ 3 abnormalnosti): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - ne t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); ili t(9;22). Izvor za definiciju intermedijarnog i nepovoljnog rizika: Onkološke smjernice za AML „National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology”.

³ Status minimalne rezidualne bolesti (MRD) u koštanoj srži mjereno je tijekom razdoblja probira metodom protočne citometrije pri razini osjetljivosti od 0,1%.

Većina bolesnika primila je konsolidacijsku terapiju nakon indukcijske terapije u obje skupine; onoj liječenoj Onuregom (78%) i skupini koja je primala placebo (82%); više od 90% tih bolesnika u svakoj skupini primilo je 1 ili 2 ciklusa konsolidacijske terapije nakon indukcijske terapije (tablica 4).

Tablica 4: Konsolidacijska terapija u ispitivanju CC-486-AML-001

Parametar	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Konsolidacijska terapija primljena nakon indukcije		
Da, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 ciklusa, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 ciklusa, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR / CRi status pri randomizaciji		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Nije u CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Nedostaje, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = potpuna remisija; CRi = morfološki potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike

^a Ti su bolesnici imali na početku manje od 5% blasta u koštanoj srži te ABN $< 1 \times 10^9$ i trombocite $< 100 \times 10^9$.

Djelotvornost Onurega u odraslih bolesnika s AML-om određena je na temelju ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) i preživljenja bez recidiva (engl. *relapse-free survival*, RFS).

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5: CC-486-AML-001, rezultati djelotvornosti (ITT populacija)

Mjere ishoda	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Ukupno preživljenje		
OS događaji, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Medijan OS, mjeseci (95% CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Preživljenje bez recidiva		
Događaji, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medijan RFS, mjeseci (95% CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Vrijeme do recidiva		
S recidivom, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Medijan vremena do recidiva, mjeseci (95% CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

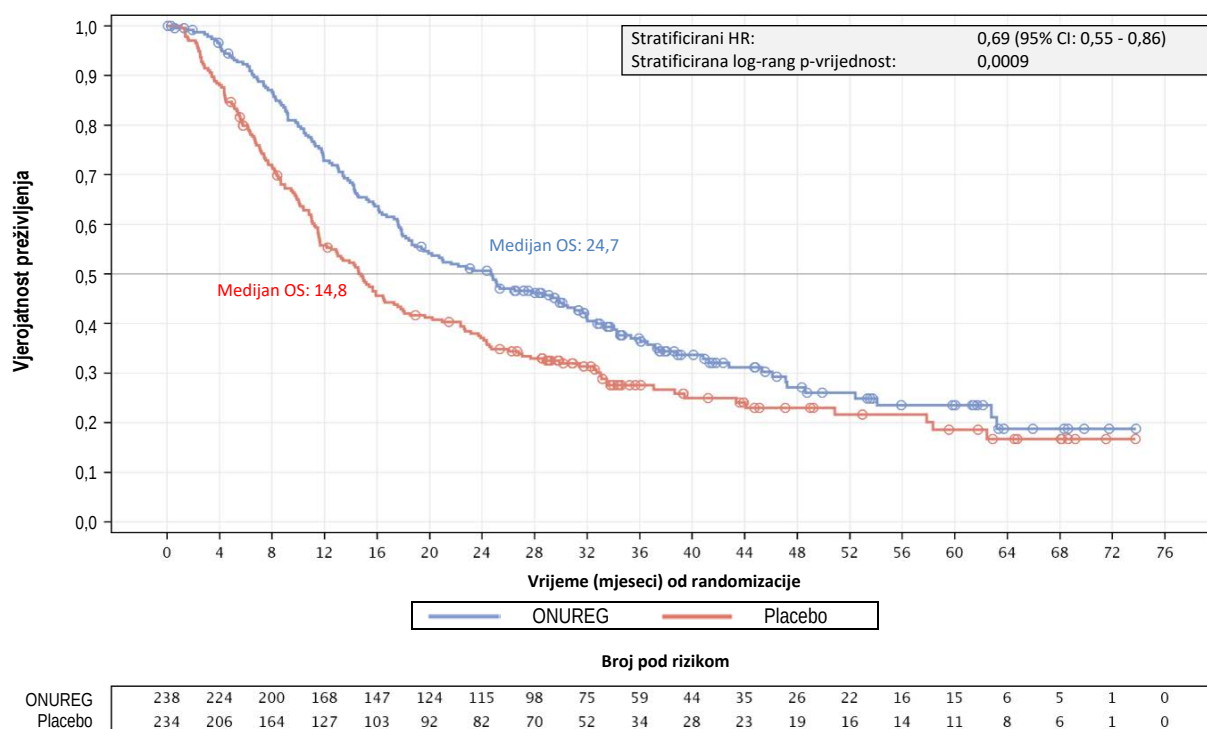
Mjere ishoda	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Vrijeme do prekida liječenja		
Prekid liječenja, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Medijan vremena do prekida liječenja, mjeseci (95% CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Prekid liječenja - recidiv bolesti, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

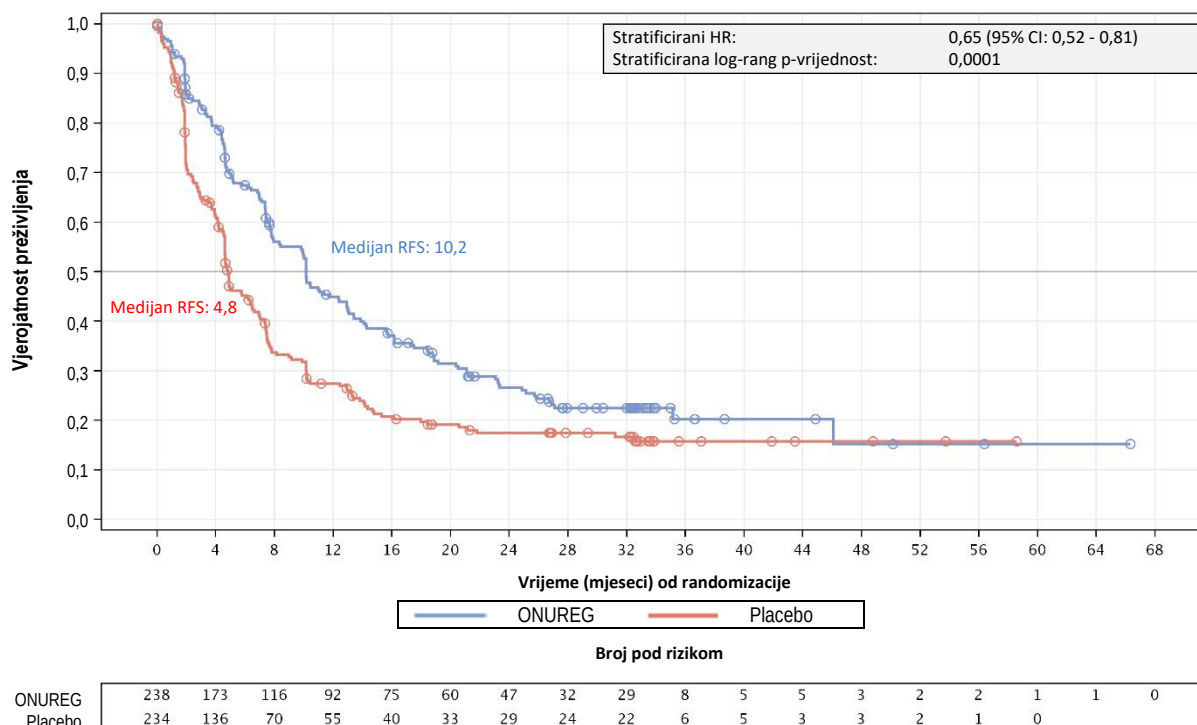
Unaprijed određene analize podskupina za ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez recidiva (RFS) pokazale su za Onureg dosljedan učinak liječenja u svim podskupinama prema demografskim podacima i podskupinama prema značajkama bolesti, uključujući početni citogenetski rizik, broj prethodnih ciklusa konsolidacije i status CR/CRi.

Kaplan-Meierove krivulje prikazuju rezultate za ukupno preživljenje (vidjeti sliku 1) i preživljenje bez recidiva (vidjeti sliku 2).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja: Onureg naspram placeba (ITT populacija)



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez recidiva: Onureg naspram placeba (ITT populacija)



U bolesnika kojima je raspored uzimanja doze od 300 mg produžen na 21 dan zbog recidiva bolesti, medijan ukupnog preživljenja (22,8 mjeseci u skupini liječenoj Onuregom i 14,6 mjeseci u onoj koja je primala placebo) i medijan RFS-a (7,4 mjeseci u skupini liječenoj Onuregom i 4,6 mjeseci u onoj koja je primala placebo) bili su slični ukupnim rezultatima ispitivanja.

U usporedbi s placebo, Onureg je pokazao povoljan učinak liječenja u pogledu ukupnog preživljenja i u bolesnika pozitivnih i onih negativnih na minimalnu rezidualnu bolest (MRD). Učinak liječenja na ukupno preživljenje bio je izraženiji u bolesnika pozitivnih na MRD (HR = 0,69; 95% CI: 0,51; 0,93) nego u onih negativnih na MRD (HR = 0,81; 95% CI: 0,59; 1,12).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL)

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *health related quality of life*, HRQoL) određena je na temelju ljestvice za umor Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue scale*, FACIT – fatigue scale), indeksa zdravlja dobivenog na temelju upitnika koji ispituje pet dimenzija u tri razine (EQ-5D-3L) i vizualno-analognu ljestvicu (VAS). Bolesnici su na početku pokazali nižu razinu umora i dobru razinu kvalitete života povezane sa zdravljem što je uglavnom bilo usporedivo s rezultatima u općoj populaciji slične dobi. Uz Onureg, ta se kvaliteta zdravlja održala i dalje u usporedbi s kvalitetom života na početku i onom uz primjenu placeba. Ustanovljeno je da su i u bolesnika liječenih Onuregom i onih koji su primali placebo, vrijeme do definitivnog pogoršanja i udio bolesnika u kojih je došlo do klinički značajnog pogoršanja bili slični. Ukupno gledano, podaci pokazuju da je kvaliteta života povezana sa zdravljem bila slična u skupini liječenoj Onuregom i u skupini koja je primala placebo, bez klinički značajnog pogoršanja tijekom vremena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Izloženost je većinom bila linearna s povećanjima sistemske izloženosti proporcionalnim dozi; opažena je velika varijabilnost među ispitanicima. Vrijednosti geometrijske sredine (koeficijent varijacije [%CV]) C_{max} i vrijednosti AUC-a nakon peroralne primjene jedne doze od 300 mg iznosile su 145,1 ng/ml (63,7) odnosno 241,6 ng h/ml (64,5). Višestruko doziranje u preporučenom režimu

doze nije rezultiralo akumulacijom lijeka. Azacitidin se apsorbirao brzo, s medijanom T_{max} od 1 sata nakon doze. Srednja vrijednost oralne bioraspoloživosti u odnosu na supkutanu primjenu bila je približno 11%.

Učinak hrane

Učinak hrane na izloženost Onuregu bio je minimalan. Stoga se Onureg može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Nakon peroralne primjene, za osobu tjelesne težine od 70 kg geometrijska sredina prividnog volumena distribucije iznosila je 12,6 l/kg. Vezanje azacitidina na proteine plazme iznosilo je od 6 do 12%.

Biotransformacija

Na temelju *in vitro* podataka, čini se da metabolizam azacitidina nije posredovan izoenzimima citokroma P450 (CYP). Azacitidin prolazi spontanu hidrolizu i deaminaciju posredovanu citidin deaminazom.

Eliminacija

Geometrijska sredina prividnog klirensa iznosila je 1242 l/h, a geometrijska sredina poluvremena približno 0,5 sati. Nakon intravenske primjene ^{14}C -azacitidina u 5 bolesnika s rakom, urinom je kumulativno izlučeno 85% radioaktivne doze. Izlučivanje stolicom odnosilo se na < 1% primijenjene radioaktivnosti tijekom 3 dana. Srednja vrijednost izlučivanja radioaktivnosti u urinu nakon supkutane primjene ^{14}C -azacitidina iznosila je 50%. Nakon supkutane ili peroralne primjene, količina nepromijenjenog azacitidina nađenog u urinu u odnosu na dozu bila je < 2%. Izlučivanje putem stolice nakon peroralne primjene nije izmjereno.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s mijeloidnim rakom uključujući one s AML-om u ispitivanju faze 1/2, epigenetički regulatorni učinak azacitidina na smanjenje globalne metilacije DNA u krvi održao se pri produženoj izloženosti dozi od 300 mg dnevno primjenjivanoj 14 ili 21 dan 28-dnevnog ciklusa. Primijećena je pozitivna korelacija između izloženosti azacitidinu u plazmi i farmakodinamičkog učinka smanjenja globalne metilacije DNA u krvi.

Posebne populacije

Starije osobe

U analizi populacijske farmakokinetike provedenoj na 286 bolesnika s AML-om, dob (od 46 do 93 godine) nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku Onurega. Stoga prilagodba doze Onurega nije potrebna, bez obzira na dob bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena službena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nije vjerojatno da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na farmakokinetiku u klinički relevantnoj mjeri jer azacitidin prolazi spontanu hidrolizu i deaminaciju posredovanu citidin deaminazom. Analizom populacijske farmakokinetike utvrđeno je da AST (od 8 do 155 U/l), ALT (od 5 do 185 U/l) i blago oštećenje jetrene funkcije ($BIL \leq GGN$ i $AST > GGN$, ili BIL od 1 do $1,5 \times GGN$ i bilo koja vrijednost AST) nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku azacitidina. Učinci umjerenog do teškog oštećenja jetrene funkcije ($BIL > 1,5 \times GGN$ i bilo koja vrijednost AST) na farmakokinetiku azacitidina nisu poznati.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s rakom, uspoređena je farmakokinetika azacitidina u 6 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ($CL_{Cr} > 80$ ml/min) i 6 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) nakon supkutane primjene doze od 75 mg/m^2 na dan jednom dnevno (od 1. do 5. dana). Teško oštećenje bubrežne funkcije povećalo je izloženost azacitidinu za približno 70% nakon jedne i 41% nakon višestrukih potkožnih primjena. To povećanje izloženosti nije bilo povezano s porastom broja štetnih događaja.

Analizom populacijske farmakokinetike nakon primjene doze Onurega od 300 mg, utvrđeno je da se u bolesnika s blagim ($CL_{Cr}: \geq 60$ do < 90 ml/min), umjerenim ($CL_{Cr}: \geq 30$ do < 60 ml/min) i teškim ($CL_{Cr}: < 30$ ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije AUC azacitidina u plazmi povećao 19%, 25% odnosno 38%. Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije na Onureg bio je sličan onome u navedenom ispitivanju s primjenom injektabilnog azacitidina kod oštećenja bubrežne funkcije (povećanje AUC-a ~40%). Izloženost azacitidinu (AUC) približno je 75% manja nakon peroralne primjene u odnosu na izloženost nakon supkutane primjene, pa se povećanje izloženosti od približno 40% nakon peroralne primjene još uvijek smatra sigurnim i podnošljivim. Stoga se prilagodba doze ne preporučuje u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Rasa/etnička pripadnost

Učinci rase/etničke pripadnosti na farmakokinetiku Onurega nisu poznati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U 14-dnevnom ispitivanju peroralne toksičnosti u pasa, smrt je nastupila pri dozama od 8 i 16 mg/m^2 na dan. Maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) bila je 4 mg/m^2 na dan. Uz 1 ili sve doze, opaženi su pancitopenija koja je korelirala s hipoplazijom koštane srži, deplecija limfoida, dilatacija žlijezda/lumena i nekroza pojedinačnih stanica kripti sluznice tankog i debelog crijeva i/ili centrolobularna hepatocelularna vakuolizacija. Pri maksimalno podnošljivoj dozi ti su se nalazi djelomično ili potpuno povukli nakon 3 tjedna. Nakon parenteralnih primjena azacitidina u sličnim rasponima doza, u glodavaca, pasa i majmuna opažene su mortalitet i slične toksičnosti ciljnih organa. Neklinički podaci iz ispitivanja toksičnosti ponovljene doze s azacitidinom nisu otkrili posebnu opasnost za ljude.

In vitro azacitidin inducira genske mutacije i kromosomske aberacije u staničnim sustavima bakterija i sisavaca. Potencijalna kancerogenost azacitidina procijenjena je na miševima i štakorima. Azacitidin je inducirao tumore hematopoetskog sustava kod ženki miševa nakon intraperitonejske primjene 3 puta tjedno tijekom 52 tjedna. Povećana učestalost tumora limforetikularnog sustava, pluća, mliječnih žlijezda i kože primijećena je u miševa kojima je azacitidin primjenjivan intraperitonejski tijekom 50 tjedana. U ispitivanjima tumorogenosti kod štakora zabilježena je povećana incidencija tumora testisa.

U ispitivanjima rane embriotoksičnosti kod miševa zabilježena je učestalost intrauterine embrijske smrti (povećana resorpcija) od 44% nakon jedne intraperitonejske injekcije azacitidina za trajanja organogeneze. Otkrivene su razvojne abnormalnosti mozga u miševa kojima je azacitidin davan prije ili tijekom zatvaranja tvrdog nepca. U štakora, primjena azacitidina prije implantacije embrija nije prouzročila nuspojave, ali je azacitidin bio nedvojbena embriotoksičan kad se primjenjivao tijekom organogeneze. Fetalne abnormalnosti prouzročene u štakora tijekom organogeneze uključuju: anomalije središnjega živčanog sustava (egzencefalija/encefalokela), anomalije udova (mikromelija, ekvinovarus stopala, sindaktilija, oligodaktilija) i druge (mikrooftalmija, mikrognatija, gastroshiza, edem i abnormalnosti rebra).

Primjena azacitidina na mužjacima miševa prije parenja sa ženkama koje nisu primale azacitidin rezultirala je smanjenjem plodnosti i gubitkom potomaka tijekom daljnjeg embrijskog i postnatalnog razvoja. Liječenje mužjaka štakora rezultiralo je smanjenjem težine testisa i epididimisa, smanjenjem broja spermija, smanjenjem stopa graviditeta i povećanjem broja abnormalnih embrija te povećanim gubitkom embrija u ženki koje su se parile (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete

karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična, silicificirana (E460, E551)

Onureg 200 mg ovojnica tablete

Opadry II ružičasta sadrži:
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
polietilenglikol/makrogoli (E1521)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)

Onureg 300 mg ovojnica tablete

Opadry II smeđa sadrži:
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
polietilenglikol/makrogoli (E1521)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u najlon (OPA) / poli(vinilklorid) (PVC) aluminijske blistere s aluminijskom folijom za protiskivanje tableta.

Veličina pakiranja od 7 ili 14 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Onureg je citotoksičan lijek. Ako prah iz filmom obloženih tableta dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako prah dođe u doticaj sa sluznicama, to područje treba temeljito isprati vodom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Onureg 200 mg filmom obložene tablete

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

Onureg 300 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Onureg 200 mg filmom obložene tablete
azacitidin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg azacitidina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Tablete nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1556/001 (pakiranje od 7 filmom obloženih tableta)
EU/1/21/1556/002 (pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Onureg 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Onureg 300 mg filmom obložene tablete
azacitidin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg azacitidina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Tablete nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1556/003 (pakiranje od 7 filmom obloženih tableta)
EU/1/21/1556/004 (pakiranje od 14 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Onureg 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Onureg 200 mg tablete
azacitidin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb **Pharma**

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Onureg 300 mg tablete
azacitidin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Onureg 200 mg filmom obložene tablete

Onureg 300 mg filmom obložene tablete

azacitidin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Onureg i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onureg
3. Kako uzimati lijek Onureg
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Onureg
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Onureg i za što se koristi

Što je Onureg

Onureg je lijek protiv raka koji pripada skupini lijekova pod nazivom antimetaboliti. Onureg sadrži djelatnu tvar azacitidin.

Za što se lijek Onureg koristi

Onureg se koristi za liječenje odraslih s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML). To je oblik raka koji zahvati koštanu srž i može uzrokovati probleme s proizvodnjom normalnih krvnih stanica.

Onureg se koristi kako bi se bolest držala pod kontrolom (u remisiji, kada je bolest manje teška ili nije aktivna).

Kako Onureg djeluje

Onureg djeluje tako što sprječava rast stanica raka. Azacitidin, djelatna tvar u lijeku Onureg, svojim djelovanjem mijenja način na koji stanica aktivira i isključuje gene. Također, smanjuje proizvodnju novog genskog materijala (RNA i DNA). Smatra se da se tim učincima blokira rast stanica raka u leukemiji.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja o tome kako Onureg djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onureg

Nemojte uzimati lijek Onureg

- ako ste alergični na azacitidin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Pretrage krvi

Pretrage krvi napraviti ćete prije početka liječenja Onuregom, a zatim ponovo tijekom liječenja Onuregom, čime će se provjeriti imate li dovoljno krvnih stanica i rade li Vam pravilno jetra i bubrezi. Liječnik će odlučiti koliko ćete često raditi pretrage krvi.

Ako Vam se tijekom liječenja Onuregom pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru:

- modrice ili krvarenje - to može biti zbog malog broja krvnih stanica koje se nazivaju trombociti
- vrućica - to može biti zbog infekcije koja je posljedica niskih razina bijelih krvnih stanica, što može ugroziti život
- proljev, mučnina ili povraćanje.

Azacitidin može uzrokovati ozbiljnu imunosnu reakciju koja se naziva sindrom diferencijacije (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”).

Liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu, prekinuti ili trajno ukinuti liječenje Onuregom. Možda će Vam propisati druge lijekove koji će Vam pomoći ublažiti ove simptome (pogledajte dio 3 „Kako uzimati lijek Onureg”).

Djeca i adolescenti

Primjena Onurega ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Onureg

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno zato što Onureg može utjecati na to kako djeluju drugi lijekovi. Također, neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje Onureg.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Muškarci ne smiju začeti dijete dok se liječe Onuregom.

Trudnoća

Nemojte uzimati Onureg tijekom trudnoće jer bi mogao naškoditi djetetu. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah se obratite liječniku.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjati, morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimate Onureg i još 6 mjeseci nakon završenog liječenja Onuregom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju Onureg i još 3 mjeseca nakon završenog liječenja Onuregom.

Liječnik će u razgovoru s Vama odlučiti koja je metoda kontracepcije za Vas najprikladnija.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate Onureg jer bi to moglo biti štetno za dijete (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati lijek Onureg”).

Plodnost

Onureg može utjecati na sposobnost da imate dijete. Posavjetujte se s liječnikom prije nego što ga počnete uzimati.

Upravljanje vozilima i strojevima ili alatima

Možete osjećati umor, slabost ili imati problema s koncentracijom. Ako Vam se to dogodi ili imate druge nuspojave, nemojte voziti ili raditi strojevima ili alatima.

Onureg sadrži laktozu

Onureg sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Onureg sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Onureg

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Preporučena doza je 300 mg, a uzima se kroz usta jednom dnevno.
- Liječnik će Vam možda smanjiti dozu na 200 mg jednom dnevno u slučaju pojave nuspojava.

Onureg se daje u ciklusima liječenja od 28 dana.

- Onureg ćete uzimati svaki dan tijekom prvih 14 dana svakog 28-dnevnog ciklusa.
- Nakon toga, sljedećih 14 dana do kraja ciklusa, slijedi razdoblje bez liječenja.

Liječnik će Vam reći koju ćete dozu Onurega uzimati. Liječnik može odlučiti:

- produljiti Vaše liječenje i nakon 14 dana u svakom ciklusu liječenja
- smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje
- skratiti liječenje na 7 dana.

Uvijek uzmite Onureg kako Vam je propisao liječnik.

Liječnik će Vam dati lijek koji pomaže smanjiti mučninu i povraćanje. Uzimat ćete ga 30 minuta prije svake tablete Onurega tijekom prvog i drugog ciklusa liječenja. Ako bude potrebno, liječnik će Vam reći da ga uzimate tijekom dužeg razdoblja.

Kako se uzima ovaj lijek

- Onureg uzimajte jednom dnevno - u isto vrijeme svakoga dana.
- Tablete progutajte cijele s punom čašom vode.
- Da biste bili sigurni da ste primili točnu dozu, tablete nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.
- Lijek možete uzimati s hranom ili između obroka.

Ako povratite nakon što ste uzeli tabletu, nemojte uzeti drugu dozu istoga dana. Umjesto toga, pričekajte sljedeći dan i tada uzmite dozu prema rasporedu. Nemojte uzeti dvije doze istoga dana.

Ako Vam prah slomljene tablete dođe u dodir s kožom, odmah temeljito operite kožu sapunom i vodom. Ako Vam prah dospije u oči, nos ili usta, to područje temeljito isperite vodom.

Ako uzmete više lijeka Onureg nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Ako je moguće, uzmite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti Onureg

Ako ste zaboravili uzeti Onureg u uobičajeno vrijeme, uzmite svoju dozu čim se sjetite istoga dana, a sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu ili tabletu koju ste povratili.

Ako prestanete uzimati Onureg

Nemojte prestati uzimati Onureg dok Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako tijekom liječenja Onuregom primijetite bilo koji od ovih simptoma, **odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru:**

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- stvaranje modrica ili krvarenje - to može biti zbog malog broja krvnih stanica koje se nazivaju trombociti
- vrućica - to može biti zbog infekcije koja je posljedica niskih razina bijelih krvnih stanica, što može ugroziti život
- proljev, mučnina ili povraćanje.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- zatvor
- bol u trbuhu
- infekcije nosa, sinusa i grla
- infekcija pluća
- osjećaj umora ili slabosti
- gubitak apetita
- bol koji zahvaća različite dijelove tijela - to može biti u rasponu od oštrog do tupog bola
- ukočeni zglobovi
- bol u leđima.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- infekcija krvi uzrokovana bakterijom (sepsa) - to može biti zbog niske razine bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi
- gripa
- infekcija mokraćnog sustava
- peludna groznica
- tjeskoba
- gubitak tjelesne težine

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- ozbiljna imunosna reakcija (sindrom diferencijacije) koja može uzrokovati vrućicu, kašalj, otežano disanje, osip, smanjenu količinu mokraće, nizak krvni tlak (hipotenziju), oticanje ruku ili nogu te brzo povećanje tjelesne težine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Onureg

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Onureg sadrži

- Djelatna tvar je azacitidin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg ili 300 mg azacitidina.
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E572), manitol (E421) i silicificirana mikrokristalična celuloza (E460, E551).
- Ovojnica tablete od 200 mg – Opadry II ružičasta – sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), laktozu hidrat, polietilenglikol/makrogole (E1521), triacetin (E1518) i željezov oksid crveni (E172). Pogledajte dio 2 „Onureg sadrži laktozu i natrij”.
- Ovojnica tablete od 300 mg – Opadry II smeđa – sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), laktozu hidrat, polietilenglikol/makrogole (E1521), triacetin (E1518), željezov oksid crveni (E172), željezov oksid žuti (E172) i željezov oksid crni (E172). Pogledajte dio 2 „Onureg sadrži laktozu i natrij”.

Kako Onureg izgleda i sadržaj pakiranja

Onureg 200 mg filmom obložene tablete (tablete) ružičaste su i ovalne tablete s oznakom „200” utisnutom na jednoj strani i „ONU” na drugoj strani.

Onureg 300 mg filmom obložene tablete (tablete) smeđe su i ovalne tablete s oznakom „300” utisnutom na jednoj strani i „ONU” na drugoj strani.

Tablete su pakirane u blisterima s aluminijskom folijom.

Jedno pakiranje sadrži 7 ili 14 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.