

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onureg 200 mg filmtabletta

Onureg 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Onureg 200 mg filmtabletta

200 mg azacitidint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

3,61 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Onureg 300 mg filmtabletta

300 mg azacitidint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

5,42 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Onureg 200 mg filmtabletta

Rózsaszín, ovális alakú, egyik oldalán „200”, másik oldalán „ONU” mélynyomású jelzéssel ellátott 17,0 mm × 7,6 mm-es filmtabletta.

Onureg 300 mg filmtabletta

Barna, ovális alakú, egyik oldalán „300”, másik oldalán „ONU” mélynyomású jelzéssel ellátott 19,0 mm × 9,0 mm-es filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Onureg fenntartó terápiaként javallott azoknál az akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő felnőtt betegeknél, akik konszolidációs kezeléssel vagy anélkül alkalmazott indukciós terápiát követően komplett remissziót (*complete remission*, CR), vagy a vérkép részleges javulásával járó komplett remissziót (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) értek el, és akiknél nem végezhető haemopoeticus-össejt-transzplantáció (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), ideértve azokat is, akik úgy döntenek, hogy nem folytatják a kezelést haemopoeticus-össejt-transzplantációval.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Onureg-kezelést kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és monitorozni.

Az első 2 kezelési ciklus során az Onureg dózisának bevétele előtt 30 perccel a betegeket antiemetikummal kell kezelni. Az antiemetikum-profilaxis elhagyható 2 ciklus után, ha a betegnek nem volt hányingere vagy nem hányt (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A javasolt adag 300 mg azacitidin szájon át alkalmazva, naponta egyszer. Minden ismétlődő ciklus egy 14 napos kezelési szakaszból és az azt követő 14 napos, kezelés nélküli időszakból áll (28 napos kezelési ciklus).

Az Onureg-kezelést addig kell folytatni, amíg a perifériás vérben vagy a csontvelőben legfeljebb 15% blastsejt figyelhető meg, vagy amíg a toxicitás elfogadhatatlanná nem válik (a betegség relapszusára vonatkozóan lásd a tervezett dózisok módosításához kapcsolódó útmutatót).

Az Onureg nem alkalmazható felváltva injekcióban adható azacitidinnel az expozíció, a dózis és a kezelési terv eltérései miatt. Javasoljuk az egészségügyi szakembereknek, hogy ellenőrizzék a gyógyszer nevét, dózisát és alkalmazási módját.

Laboratóriumi vizsgálatok

A terápia megkezdése előtt teljes vérképet kell készíteni. A teljes vérkép ellenőrzése szintén javasolt az első 2 ciklusban (56 nap) kéthetente, a dózismódosítást követő következő 2 ciklusban kéthetente, majd azt követően havonta, a következő kezelési ciklusok megkezdése előtt (lásd 4.4 pont).

A tervezett adagolás módosítása az AML betegség relapszusa esetén

A betegség relapszusa esetén – amikor 5–15% a blastsejtek aránya a perifériás vérben vagy a csontvelőben – klinikai kivizsgálással együtt fontolóra kell venni az ismételt 28 napos ciklusokban az adagolás napjainak kiterjesztését 14 napról 21 napra. Az adagolás nem lehet hosszabb 21 napnál egyetlen 28 napos időszakban sem. Az Onureg-kezelést le kell állítani, ha a perifériás vérben vagy a csontvelőben több mint 15% blastsejt figyelhető meg, illetve ha a kezelőorvos úgy dönt.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

Klinikai és laboratóriumi leletek alapján, hematológiai és nem hematológiai mellékhatások esetén az alábbi dózismódosítási irányelvek javasoltak (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: Dózismódosítás hematológiai és nem hematológiai mellékhatások esetén

Kritériumok*	Javasolt intézkedés
4. fokozatú neutropenia vagy 3. fokozatú neutropenia lázzal	<u>Első előfordulás</u> • Szakítsa meg az Onureg-kezelést. Miután a neutrophilszám visszatért a 2. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust ugyanazzal a dózissal. • Klinikailag indokolt esetben alkalmazzon szupportív kezelést, például granulocytakolónia-stimuláló faktort (GCSF) (lásd 4.4 pont). <u>Előfordulás 2 egymást követő ciklusban</u> • Szakítsa meg az Onureg-kezelést. Miután a neutrophilszám visszatért a 2. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust 200 mg-os, csökkentett dózissal. • Ha a beteg a dóziscsökkentés után továbbra is tapasztalja a toxicitást, csökkentse a kezelés időtartamát 7 nappal. • Ha a toxicitás továbbra is fennáll, vagy újra előfordul a dózis és a kezelési időtartam csökkentését követően, hagyja abba az Onureg alkalmazását. • Klinikailag indokolt esetben alkalmazzon szupportív kezelést, például GCSF-et (lásd 4.4 pont).

Kritériumok*	Javasolt intézkedés
4. fokozatú thrombocytopenia vagy 3. fokozatú thrombocytopenia vérzéssel	<u>Első előfordulás</u> • Szakítsa meg az Onureg-kezelést. Miután a thrombocytaszám visszatért a 2. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust ugyanazzal a dózissal. <u>Előfordulás 2 egymást követő ciklusban</u> • Szakítsa meg az Onureg-kezelést. Miután a thrombocytaszám visszatért a 2. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust 200 mg-os, csökkentett dózissal. • Ha a beteg a dóziscsökkentés után továbbra is tapasztalja a toxicitást, csökkentse a kezelés időtartamát 7 nappal. • Ha a toxicitás továbbra is fennáll, vagy újra előfordul a dózis és a kezelési időtartam csökkentését követően, hagyja abba az Onureg alkalmazását.
3. vagy magasabb fokozatú hányinger, hányás vagy hasmenés	• Szakítsa meg az Onureg-kezelést. Miután a toxicitás visszatért az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust ugyanazzal a dózissal. • Alkalmazzon szupportív kezelést, például antiemetikum-terápiát, és kezelje a hasmenést a tünetek megjelenésekor (lásd 4.4 pont). • Ha az esemény újból előfordul, szakítsa meg az adagolást, amíg a toxicitás 1. vagy alacsonyabb fokozatúra nem javul, és csökkentse a dózist 200 mg-ra. • Ha a beteg a dóziscsökkentés után továbbra is tapasztalja a toxicitást, csökkentse a kezelés időtartamát 7 nappal. • Ha a toxicitás továbbra is fennáll, vagy újra előfordul a dózis és a kezelési időtartam csökkentését követően, hagyja abba az Onureg alkalmazását.
Egyéb 3. vagy magasabb fokozatú nem hematológiai események	• Szakítsa meg az Onureg-kezelést, és a helyi érvényes ajánlások szerint alkalmazzon szupportív kezelést. Miután a toxicitás visszatért az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra, kezdje újra a kezelési ciklust ugyanazzal a dózissal. • Ha a toxicitás újból előfordul, szakítsa meg az Onureg-kezelést, amíg a toxicitás 1. vagy alacsonyabb fokozatúra nem javul, és csökkentse a dózist 200 mg-ra. • Ha a beteg a dóziscsökkentés után továbbra is tapasztalja a toxicitást, csökkentse a kezelés időtartamát 7 nappal. • Ha a toxicitás továbbra is fennáll, vagy újra előfordul a dózis és a kezelési időtartam csökkentését követően, hagyja abba az Onureg alkalmazását.

* Az 1. fokozat enyhe, a 2. fokozat közepesen súlyos, a 3. fokozat súlyos, a 4. fokozat életet veszélyeztető – toxicitási fokozatok az egyesült államokbeli Nemzeti Onkológiai Intézet (*National Cancer Institute*) nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) 4.3 változata szerint.

Kihagyott vagy elhalasztott dózisok

Ha a beteg kihagy egy adag Onureg-et, vagy nem a szokásos időben veszi be, az adagot ugyanazon a napon a lehető leghamarabb be kell venni. Ezt követően a következő tervezett dózist a következő napon a szokásos időpontban kell bevenni. Két dózis nem vehető be ugyanazon a napon.

Ha a beteg kihányja a bevett adagot, másik dózist nem szabad bevennie ugyanazon a napon. Ehelyett a következő napon térjen vissza a szokásos bevételi időponthoz.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem javasolt dózismódosítás a 65 évesnél idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az Onureg kezdeti dózismódosítás nélkül alkalmazható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem javasolt dózismódosítás az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin [BIL] $\leq$ normálérték felső határa [*upper limit of normal*, ULN] és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) $>$ ULN; vagy BIL: $1-1,5 \times$ ULN és a GOT/ASAT bármilyen érték) (lásd 5.2 pont).

A közepesen súlyos (BIL $>1,5-3 \times$ ULN) és súlyos (BIL $>3 \times$ ULN) májkárosodásban szenvedő betegeket gyakrabban kell ellenőrizni a mellékhatások észlelése érdekében, és megfelelő dózismódosítást kell elvégezni (lásd 1. táblázat).

Gyermekek és serdülők

Az Onureg biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Onureg szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Az Onureg étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető. A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban. A tablettát nem szabad elfelezni, összetörni, feloldani vagy szétrágni (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai toxicitás

Az Onureg-kezelés során neutropenia, thrombocytopenia és lázas neutropenia jelentkezhet (a gyakoriságot lásd a 4.8 pontban). A hematológiai toxicitás kezeléséhez az Onureg alkalmazásának megszakítására, a dózis csökkentésére vagy a kezelés leállítására lehet szükség. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy lázas állapotukat azonnal jelentsék. Azokat a betegeket, akiknek alacsony a thrombocytaszáma, figyelmeztetni kell, hogy jelentsék a vérzés korai jeleit és tüneteit. A beteg egyéni jellemzői, terápiás válasza és az aktuális klinikai irányelvek alapján szupportív kezelést, például antibiotikumot és/vagy lázcsillapítót kell alkalmazni a fertőzés/láz kezelésére, illetve G-CSF-t a neutropenia kezelésére (lásd 4.2 pont, 1. táblázat).

A terápia megkezdése előtt teljes vérképet kell készíteni. A teljes vérkép ellenőrzése szintén javasolt az első 2 ciklusban (56 nap) kéthetente, a dózismódosítást követő következő 2 ciklusban kéthetente, majd azt követően havonta, a következő kezelési ciklusok megkezdése előtt.

A közepesen súlyos (BIL $>1,5-3 \times$ ULN) és súlyos (BIL $>3 \times$ ULN) májkárosodásban szenvedő betegeket gyakrabban kell ellenőrizni a mellékhatások észlelése érdekében, és megfelelő dózismódosítást kell elvégezni (lásd a 4.2. pont, 1. táblázat).

Differenciálódási szindróma

Differenciálódási szindrómás (vagy más néven retinsav-szindrómás) esetekről számoltak be *per os* azacitidin-kezelésben részesülő betegeknél. A differenciálódási szindróma halálos kimenetelű is lehet, a tünetek és a klinikai kép pedig többek között: respirációs distressz, tüdőinfiltrátumok, láz, bőrkibővítés, tüdőoedema, perifériás oedema, gyors testtömeg-gyarapodás, pleurális folyadékgyülem, pericardialis folyadékgyülem, hipotenzió és vesefunkció-zavar (lásd 4.8. pont). A differenciálódási szindrómára gyanús tünetek vagy jelek első megjelenésekor megfontolandó a nagy dózisú intravénás kortikoszteroid-kezelés és a hemodinamikai monitorozás. Megfontolandó a *per os* azacitidin-kezelés felfüggesztése a tünetek megszűnéséig, illetve kellő körültekintéssel kell eljárni az azacitidin adagolásának folytatása esetén.

Gastrointestinalis toxicitás

Az Onureg-gel kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinalis toxikus hatások voltak (lásd 4.8 pont). A betegeknél profilaktikus antiemetikum-terápiát kell adni az Onureg-kezelés első 2 ciklusában (lásd 4.2 pont). A hasmenést azonnal kezelni kell a tünetek megjelenésekor. A gastrointestinalis toxikus hatások kezeléséhez az Onureg alkalmazásának megszakítására, a dózis csökkentésére vagy a kezelés leállítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még legalább 6 hónapig. A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).

Laktózintolerancia

Az Onureg tabletta laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Célzott gyógyszer-interakciós vizsgálatokat nem végeztek az azacitidinnel.

Más daganatellenes szerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság és a beteg ellenőrzése javasolt, mivel nem zárhatók ki antagonist, additív vagy szinergista farmakodinámiás hatások. Ezek a hatások függhetnek a dózistól, az alkalmazás sorrendjétől és ütemezésétől.

Protonpumpa-gátlóval (omeprazol) való együttes alkalmazás minimálisan befolyásolta az Onureg-expozíciót. Ezért nem szükséges a dózismódosítás, ha az Onureg-et protonpumpa-gátlóval vagy más pH-módosító szerrel együttesen alkalmazzák.

Az azacitidin humán májfrakciókkal végzett *in vitro* vizsgálata azt mutatta, hogy az azacitidint nem metabolizálták a citokróm P450 izoformái (CYP-ek). Ezért a CYP-induktorokkal vagy -inhibitorokkal való interakciók nem valószínűek (lásd 5.2 pont).

Nem valószínű, hogy az azacitidin klinikailag jelentősen gátolná vagy indukálna a citokróm P450 szubsztrátok metabolizmusát (lásd 5.2 pont). Nem várhatóak klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások az Onureg P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrátokkal, emlőrákrezisztencia-fehérjével (*breast cancer resistance protein*, BCRP), OAT1 és OAT3 szerves aniontranszporterekkel

(*organic anion transporter*, OAT), OATP1B1 és OATP1B3 szerves aniontranszporter polipeptidekkel (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) vagy OCT2 szerves kationtranszporterrel (*organic cation transporter*, OCT) való együttes alkalmazása esetén.

Az azacitidin nem szubsztrátja a P-gp-nek, ezért várhatóan nem lép kölcsönhatásba P-gp-induktorokkal vagy -inhibitorokkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még legalább 6 hónapig. A férfi betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a kezelés alatt el kell kerülniük a gyermeknemzést, valamint a kezelés alatt és azt követően még legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Terhesség

Az Onureg terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az egerekkel és patkányokkal végzett vizsgálatok reprodukciós és fejlődési toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. Az állatkísérletek eredményei és a hatásmechanizmus alapján az Onureg alkalmazása nem javasolt terhesség alatt (különösen az első trimeszterben, hacsak egyértelműen nem indokolt), és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Minden esetben egyedileg kell mérlegelni a kezelés nyújtotta előnyöket a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokkal szemben. Ha a beteg vagy partnere teherbe esik az Onureg szedése alatt, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő esetleges kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az azacitidin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőnél fennáll a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata, az Onureg-kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Az azacitidin termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatok esetében a hímek termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatásokat igazoltak az azacitidin alkalmazásakor (lásd 5.3 pont). Az Onureg-kezelés megkezdése előtt azoknak a betegeknek, akik teherbe kívánnak esni, illetve gyermeket kívánnak nemzeni, javasolni kell reprodukciós tanácsadás felkeresését és a petesejt, illetve sperma kriokonzerválását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Onureg kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Onureg alkalmazása mellett fáradtságról számoltak be. Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során elővigyázatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások: hányinger (64,8%), hányás (59,7%), hasmenés (50,4%), neutropenia (44,5%), fáradtság/gyengeség (44,1%)⁵, székrekedés (38,6%), thrombocytopenia (33,5%), hasi fájdalom (21,6%)⁴, légúti fertőzés (17%)², ízületi fájdalom (13,6%), étvágycsökkenés (12,7%), lázas neutropenia (11,9%), hátfájás (11,9%), leukopenia (10,6%), végtagfájdalom (10,6%) és pneumonia (10,2%)¹.

Súlyos mellékhatások az Onureg-et kapó betegek 16,1%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a lázas neutropenia (6,8%) és a pneumonia (5,1%)¹.

Az Onureg-kezelés mellékhatás miatt történő végleges leállítása a betegek 6,8%-ánál fordult elő. A kezelés végleges leállítását szükségessé tévő leggyakoribb mellékhatás a hányinger (2,1%), a hasmenés (1,7%) és a hányás (1,3%) volt.

Az adagolás megszakítása mellékhatás miatt az Onureg-kezelést kapó betegek 36,4%-ánál fordult elő. Az adagolás megszakítását szükségessé tévő mellékhatások között szerepel a neutropenia (19,9%), a thrombocytopenia (8,5%), a hányinger (5,5%), a hasmenés (4,2%), a hányás (3,8%), a pneumonia (3,4%)¹, a leukopenia (2,5%), a lázas neutropenia (2,1%), és a hasi fájdalom (2,1%)⁴.

Az adag csökkentése mellékhatás miatt az Onureg-kezelést kapó betegek 14%-ánál fordult elő. Az adagolás megszakítását szükségessé tévő mellékhatások között szerepel a neutropenia (5,5%), a hasmenés (3,4%), a thrombocytopenia (1,7%) és a hányinger (1,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat azon mellékhatások gyakorisági kategóriáit mutatja be, amelyekről az Onureg-gel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során számoltak be. A pivotális III. fázisú vizsgálatban összesen 236 beteg kapott Onureg-et. A kezelés medián időtartama 11,6 hónap volt (tartomány: 0,5–74,3 hónap) az Onureg kezelési karon.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatásokat csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be. Az alábbi táblázat a mellékhatásokat a megfigyelt legnagyobb gyakoriság szerint mutatja be.

2. táblázat: Gyógyszers mellékhatások AML-ban szenvedő, Onureg fenntartó terápiával kezelt betegeknél

Szervrendszer	Gyakoriság – bármely fokozatú mellékhatás ^a
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia^{1,6}, Légúti fertőzés² <u>Gyakori</u> <u>Sepsis</u> Influenza Húgyúti fertőzés³ Bronchitis Rhinitis <u>Nem gyakori</u> <u>Neutropeniás sepsis</u>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<u>Nem ismert</u> Differenciálódási szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia Thrombocytopenia⁶ Lázas neutropenia⁶ Leukopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Étvágycsökkenés

Szervrendszer	Gyakoriság – bármely fokozatú mellékhatás ^a
Pszichiátriai kórképek	<u>Gyakori</u> Szorongás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hányinger Hányás Hasmenés Székrekedés Hasi fájdalom ⁴
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Ízületi fájdalom Hátfájás Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradtság / gyengeség ⁵
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<u>Gyakori</u> Testtömegcsökkenés

^a Az összes nemkívánatos esemény, amelyet az Onureg-karon a betegek legalább 5,0%-ánál megfigyeltek, és amelynél a gyakoriság legalább 2,0%-kal nagyobb, mint a placebokaron.

¹ A csoportosított kifejezések közé tartozik a pneumonia, a bronchopulmonalis aspergillosis, a tüdőfertőzés, a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, az atípusos pneumonia, a bakteriális pneumonia és a gombás pneumonia.

² A csoportosított kifejezések közé tartozik a felső légúti fertőzés, a légúti fertőzés és a vírusos légúti fertőzés.

³ A csoportosított kifejezések közé tartozik a húgyúti fertőzés, a bakteriális húgyúti fertőzés, az *Escherichia* okozta húgyúti fertőzés és a cystitis.

⁴ A csoportosított kifejezések közé tartozik a hasi fájdalom, a has felső részét érintő fájdalom, a hasi diszkomfortérzés és a gastrointestinalis fájdalom.

⁵ A csoportosított kifejezések közé tartozik a fáradtság és a gyengeség.

⁶ Olyan mellékhatások, amelyek közül legalább egyet életet veszélyeztetőnek tekintettek (ha a reakció kimenetele halál volt, az a halálesetek között szerepel).

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai toxicitás

Az új vagy romló, 3. vagy magasabb fokozatú neutropenia (41,1%), thrombocytopenia (22,5%) vagy lázas neutropenia (11,4%) olyan mellékhatás volt, amelyről gyakran számoltak be Onureg-gel kezelt betegek körében. Hármás vagy négyes fokozatú neutropenia, thrombocytopenia, illetve lázas neutropenia az Onureg-gel kezelt betegek 19,9%-ánál; 10,6%-ánál; illetve 1,7%-ánál az első 2 ciklus során jelentkezett először (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis toxicitás

Az Onureg-gel kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinalis toxikus hatások voltak. Az Onureg-gel kezelt betegek körében hányingerről (64,8%), hányásról (59,7%) és hasmenésről (50,4%) számoltak be. A 3. vagy magasabb fokozatú hasmenés a betegek 5,1%-ánál fordult elő, 3. vagy magasabb fokozatú hányás az Onureg-gel kezelt betegek 3,0%-ánál, és hányinger 2,5%-uknál fordult elő. Hármás vagy négyes fokozatú hányinger, hányás, illetve hasmenés az Onureg-gel kezelt betegek 1,7%-ánál, 3,0%-ánál, illetve 1,3%-ánál az első 2 ciklus során jelentkezett először (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegnél folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő vérsejtszámokat, és szükség szerint szupportív kezelésben kell részesíteni a helyi érvényes ajánlások szerint. Az Onureg túladagolásának nincs ismert specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, antimetabolitok, pirimidin-analógok; ATC-kód: L01BC07

Hatásmechanizmus

Az azacitidin egy DNS-metiltranszferáz-inhibitor és epigenetikai módosító szer. Az azacitidin a sejtekbe történő felvételt és nukleotid-trifoszfátokká való enzimatis biotranszformációt követően beépül a DNS-be és az RNS-be. Az azacitidin beépülése az AML-sejtek DNS-ébe a DNS-metiltranszferázok gátlása és a DNS-metiláció csökkentése révén módosította az epigenetikai útvonalakat. Ez a génexpresszió módosulásához vezetett, ideértve a tumorszuppressziót, az immunológiai útvonalakat, a sejtciklust és a sejt differenciálódást szabályozó gének re-expresszióját. Az azacitidin beépülése az AML-sejtek RNS-ébe gátolja az RNS-metiltranszferázokat, és csökkenti az RNS metilációját, az RNS stabilitását és a proteinszintézist.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Onureg hatásosságát és biztonságosságát a QUAZAR AML-001 multicentrikus, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (CC-486-AML-001) tanulmányozták – kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportos elrendezésben –, amely az Onureg-et placebóval szemben értékelte fenntartó terápiaként AML-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálatba *de novo* AML-lal, myelodysplasiás szindróma (MDS) korábbi diagnózisának következtében kialakult AML-lal vagy krónikus myelomonocytás leukaemiával (CMML) diagnosztizált betegeket vontak be; a betegek életkora ≥ 55 év volt, és a konszolidációs terápiával vagy anélkül alkalmazott intenzív indukciós kemoterápiát követően 4 hónapon (± 7 napon) belül első komplett remissziót (CR) vagy a vérkép részleges javulásával járó komplett remissziót (CRi) értek el. A randomizálás idején a betegek nem voltak alkalmasak HSCT-re. Ide tartoztak az olyan betegek is, akiknek nem volt transzplantációs donorjuk, vagy akik úgy döntöttek, hogy nem folytatják a kezelést HSCT-vel.

A betegek mindkét karon megkapták a legjobb szupportív kezelést, amennyiben a vizsgáló szerint arra szükség volt. A legjobb szupportív kezelés magában foglalta többek között a vörösvértest-transzfúzióval, thrombocyta-transzfúzióval végzett kezelést, az erythropoesist serkentő gyógyszerek alkalmazását, az antibiotikum-, antivirális és/vagy antifungális kezelést, a GCSF-t, az antiemetikum-terápiát és a mesterséges táplálást is.

Azok a betegek, akik konszolidációs terápiával vagy anélkül alkalmazott intenzív indukciós terápia befejezését követően elérték a komplett remissziót (CR) vagy a vérkép részleges javulásával járó komplett remissziót (CRi), naponta egyszer 300 mg Onureg-et (N = 236) vagy placebót (N = 233) kaptak minden egyes 28 napos ciklus 1–14. napján. A betegség relapszusa (5–15% blastsejt a perifériás vérben vagy a csontvelőben) esetén az adagolási tervet orvosi megfontolás alapján kiterjesztették az ismételt 28 napos kezelési ciklus 21. napjára. A kezelést a betegség progressziójáig (több mint 15%-nyi blastsejt megjelenése a perifériás vérben vagy a csontvelőben) vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig folytatták.

Összesen 472 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban az Onureg és a placebo kezelési karba. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a két kezelési kar között kiegyensúlyozottak voltak az AML-ben szenvedő betegcsoportban, ahogy az a 3. táblázatban látható. A kezelés medián időtartama

11,6 hónap volt (tartomány: 0,5–74,3 hónap) az Onureg kezelési karon, szemben a placebocar 5,7 hónapjával (tartomány: 0,7–68,5 hónap). Összesen 51, Onureg-et kapó betegnél (21%) és 40, placebót kapó betegnél (17%) terjesztették ki az adagolási tervet a 21 napig adott naponta 300 mg-ra az AML betegség relapszusa miatt.

A 469 beteg közül, akik a III. fázisú vizsgálatban kezelést kaptak, 61% (285/469) volt 65 éves vagy idősebb, és 11%-uk (51/469) volt 75 éves vagy idősebb. Összességében nem figyeltek meg különbséget az Onureg biztonságosságában vagy hatásosságában ezen betegek és a fiatalabb betegek között.

3. táblázat: Kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a CC-486-AML-001 vizsgálatban

Paraméter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Életkor (év)		
Medián (min., max.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Életkori kategória, n (%)		
<65 év	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 év és <75 év között	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 év	28 (11,8)	24 (10,3)
Nem, n (%)		
Férfi	118 (49,6)	127 (54,3)
Nő	120 (50,4)	107 (45,7)
Rassz, n (%)		
Fehér bőrű	216 (90,8)	197 (84,2)
Fekete bőrű vagy afroamerikai	2 (0,8)	6 (2,6)
Ázsiai	6 (2,5)	20 (8,5)
Egyéb	12 (5,0)	11 (4,7)
Nem rögzítették vagy nem közölték	2 (0,8)	0 (0)
ECOG-teljesítménystatusz, 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)
Citogenetikai kockázati státusz a diagnosztizáláskor, n (%)		
Közepes kockázat (közepes prognózis) ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Magas kockázat (rossz prognózis) ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Kiindulási AML-osztályozás, n (%)		
AML visszatérő genetikai rendellenességgel	39 (16,4)	46 (19,7)
AML myelodysplasiához kapcsolódó változásokkal	49 (20,6)	42 (17,9)
Terápiával összefüggő myeloid neoplasia	2 (0,8)	0 (0)
AML külön megnevezés nélkül (k.m.n.)	148 (62,2)	145 (62,0)
Hiányzik	0 (0)	1 (0,4)

Paraméter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Az AML típusa, n (%)		
Elsődleges (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Másodlagos	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD-státusz a randomizáláskor³, n (%)		
Negatív	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitív	103 (43,3)	116 (49,6)
Hiányzik	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akut myeloid leukaemia, MDS = myelodysplasiás szindróma, CMML = krónikus myelomonocytás leukaemia, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CR = morfológiai komplett remisszió, CRi = a vérkép részleges javulásával járó komplett morfológiai remisszió

¹ A közepes kockázat (közepes prognózis) meghatározása: normál citogenetika +8, t(9;11) vagy egyéb, nem meghatározott.

² A magas kockázat (rossz prognózis) meghatározása: komplex (≥ 3 rendellenesség): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - nem t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); vagy t(9;22). A közepes és a magas kockázat forrása: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML.

³ Az MRD-státuszt a csontvelőben a szűrési időszak alatt mérték áramlási citometriás vizsgálattal, 0,1%-os érzékenységi szinten.

A legtöbb beteg az indukciós terápia után konszolidációs terápiát kapott mind az Onureg (78%), mind a placebo (82%) kezelési karon; ezeknek a betegeknek több mint 90%-a az egyes kezelési karokon 1 vagy 2 ciklus konszolidációs terápiát kapott az indukciós terápiát követően (4. táblázat).

4. táblázat: Konszolidációs terápia a CC-486-AML-001 vizsgálatban

Paraméter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Az indukciót követően konszolidációs terápiát kapott		
Igen, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 ciklus, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 ciklus, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nem, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi státusz a randomizáláskor		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Nincs CR-ben/CRi-ben ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Hiányzik, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = komplett remisszió; CRi = a vérkép részleges javulásával járó teljes morfológiai remisszió.

^a Ezeknél a betegeknél a kiinduláskor a csontvelőben kevesebb mint 5% blastsejt volt, az abszolút neutrophilszám (ANC) $<1 \times 10^9$, a trombocytaszám pedig $<100 \times 10^9$ volt.

Az Onureg hatásosságát AML-ben szenvedő felnőtt betegeknél a teljes túlélés (OS) és a relapszusmentes túlélés (*relapse-free survival*, RFS) alapján határozták meg.

A hatásossági eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A CC-486-AML-001 vizsgálat hatásossági eredményei (ITT populáció)

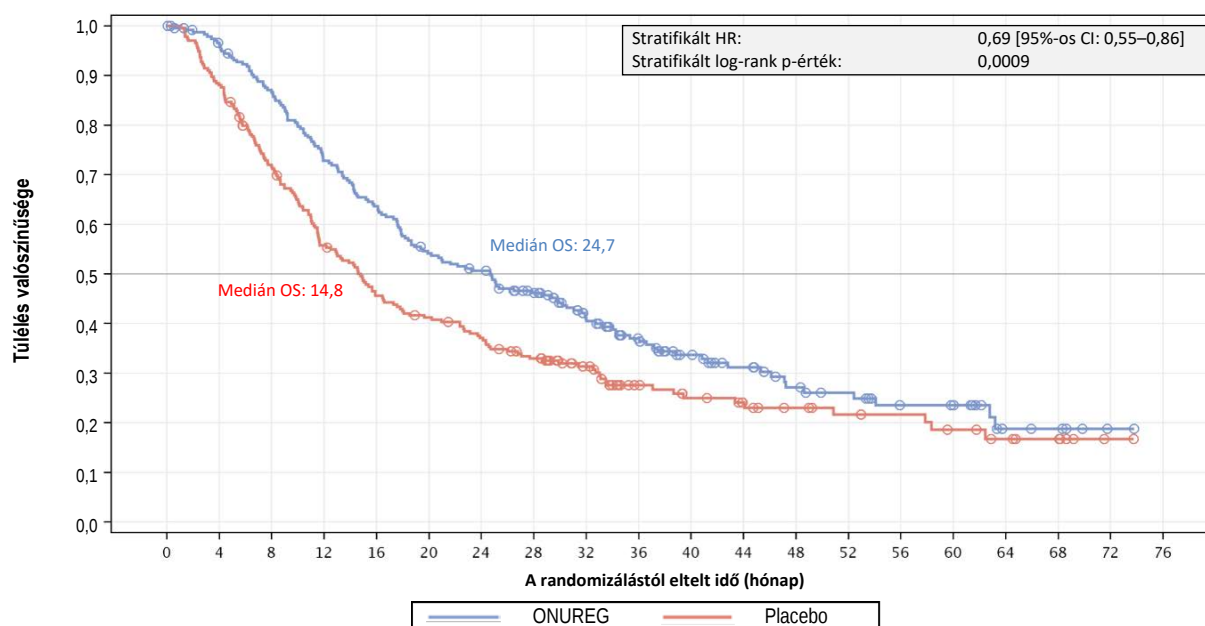
Végpontok	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Teljes túlélés		
OS események, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Medián OS, hónap (95%-os CI)	24,7 (18,7–30,5)	14,8 (11,7–17,6)
Relatív házárd (95%-os CI) p-érték	0,69 (0,55–0,86) 0,0009	
Relapszusmentes túlélés		
Események, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medián RFS, hónap (95%-os CI)	10,2 (7,9–12,9)	4,8 (4,6–6,4)
Relatív házárd (95%-os CI) p-érték	0,65 (0,52–0,81) 0,0001	
A relapszusig eltelt idő		
Relabált, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
A relapszusig eltelt medián idő, hónap, (95%-os CI)	10,2 (8,3–13,4)	4,9 (4,6–6,4)
A kezelés leállításáig eltelt idő		
Leállított kezelés, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
A kezelés leállításáig eltelt medián idő, hónap (95%-os CI)	11,4 (9,8–13,6)	6,1 (5,1–7,4)
Leállított kezelés – relabált betegség, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = konfidenciaintervallum (*confidence interval*)

Az OS és RFS előre meghatározott alcsoportelemzései az Onureg következetes kezelési hatását mutatták demográfiai és a betegségjellemzők szerinti alcsoportokban, ideértve a kiindulási citogenetikai kockázatot, a kapott korábbi konszolidációs ciklusok számát és a CR/CRi státuszt.

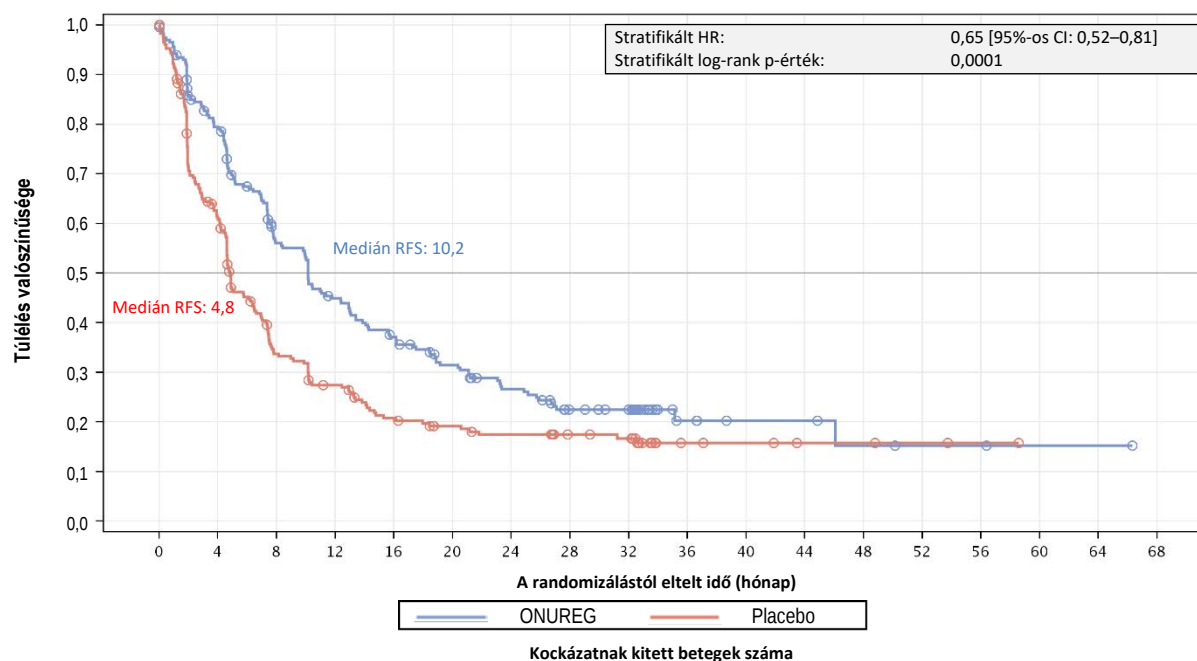
A Kaplan–Meier-görbék az OS (lásd 1. ábra) és az RFS (lásd 2. ábra) eredményeit mutatják.

1 ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje: Onureg versus placebo (ITT populáció)



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

2 ábra: A relapszusmentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje: Onureg versus placebo (ITT populáció)



Kockázatnak kitett betegek száma																			
ONUREG	238	173	116	92	75	60	47	32	29	8	5	5	3	2	2	1	1	0	
Placebo	234	136	70	55	40	33	29	24	22	6	5	3	3	2	1	0			

Azoknál a betegeknél, akiknél az adagolási tervet relabáló betegség miatt kiterjesztették 21 napig adott 300 mg-ra, a medián OS (az Onureg esetén 22,8 hónap, a placebo esetén 14,6 hónap) és a medián RFS (az Onureg esetén 7,4 hónap, a placebo esetén 4,6 hónap) hasonló volt a teljes vizsgálati eredményhez.

Az Onureg a placebóval összehasonlítva kedvezőbb terápiás hatást mutatott az OS szempontjából a minimális reziduális betegség- (MRD) pozitív és MRD-negatív betegek körében egyaránt. Az OS kapcsán kifejezettebb volt a terápiás hatás az MRD-pozitív betegek körében (HR = 0,69; 95%-os CI: 0,51–0,93), mint az MRD-negatív betegek körében (HR = 0,81; 95%-os CI: 0,59–1,12).

Egészséggel összefüggő életminőség (health related quality of life, HRQoL)

A HRQoL-t a krónikus betegség terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtság skálájával (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue scale*, FACIT – fatigue scale) és az ötdimenziós, háromszintű egészség-hasznossági index (*Five Dimensions Three Levels [EQ-5D-3L] Health Utility Index*) segítségével, valamint vizuális analóg skálával (*visual analogue scale*, VAS) vizsgálták. A kiinduláskor a betegek fáradtságának szintje alacsony, az egészséggel összefüggő életminőségük pedig jó volt, ezek általában megegyeztek a hasonló életkorú általános népesség adataival. A HRQoL ezen szintje idővel fennmaradt az Onureg mellett, a kiindulással, illetve a placebóval összehasonlítva. Az Onureg-et, illetve a placebót kapó betegek körében hasonló volt mind a végleges állapotromlásig eltelt idő, mind pedig a klinikailag jelentős állapotromlást tapasztaló betegek aránya. Összességében az eredmények azt mutatják, hogy az egészséggel összefüggő életminőség hasonló volt az Onureg kezelési csoportban és a placebocsoportban, időben klinikailag jelentős állapotromlás nélkül.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az expozíció általában lineáris volt, a szisztémás expozíció dózisarányosan növekedett. A betegek között nagymértékű variabilitást figyeltek meg. A C_{max} mértani átlaga (variációs együttható [%CV]) 145,1 ng/ml (63,7), az AUC mértani átlaga 241,6 ng × óra/ml (64,5) volt 300 mg-os egyszeri dózis szájon át történő alkalmazása után. Többszöri adagolás a javasolt adagolási rendben nem eredményezte a gyógyszer felhalmozódását. Az azacitidin felszívódása gyors, a medián t_{max} 1 óra volt az adagolás után. Az átlagos orális biohasznosulás a subcutan (sc.) alkalmazáshoz képest körülbelül 11% volt.

Az étkezés hatása

Az étkezés hatása az Onureg expozíciójára minimális volt, ezért az Onureg étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető.

Eloszlás

Szájon át történő alkalmazást követően a látszólagos eloszlási térfogat mértani átlaga 12,6 l/kg volt egy 70 kg-os személy esetében. Az azacitidin plazmafehérje-kötődése 6–12% volt.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a citokróm P450 izoenzimek (CYP) nem vesznek részt az azacitidin metabolizmusában. Az azacitidin spontán hidrolízisen és a citidin-dezamináz által mediált dezamináláson megy keresztül.

Elimináció

A látszólagos clearance mértani átlaga 1242 l/óra, a felezési idő mértani átlaga körülbelül 0,5 óra volt. Öt daganatos betegnél, ^{14}C -azacitidin intravénás alkalmazását követően a radioaktív dózis 85%-a választódott ki vizeletben. A széklettel a 3 nap alatt beadott radioaktivitás kevesebb mint 1%-a választódott ki. A ^{14}C -azacitidin subcutan alkalmazását követően a radioaktivitás átlagos kiválasztása vizelettel 50% volt. A vizeletből változatlan formában visszanyert azacitidin mennyisége a dózishoz képest <2% volt akár subcutan (sc.), akár szájon át történő alkalmazást követően. A széklettel való kiválasztást nem mérték per os alkalmazást követően.

Farmakodinámiás hatások

Az azacitidinnak a vérben a globális DNS-metiláció csökkenésére gyakorolt epigenetikai szabályozó hatása fennmaradt a 28 napos ciklusban 14 vagy 21 napig alkalmazott, napi 300 mg hosszan tartó

expozíciója mellett myeloid daganatos betegségekben, ideértve az I. és II. fázisú vizsgálatok AML betegeit is. Pozitív korrelációt figyeltek meg az azacitidin plazmaexpozíciója és a vérben a globális DNS-metiláció csökkenésének farmakodinámiás hatása között.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Kétszáznyolcvanhat (286) AML-es betegnél végzett populációs farmakokinetikai (PK) elemzés során az életkornak (46–93 év) nem volt klinikailag jelentős hatása az Onureg farmakokinetikájára. Ezért az Onureg dózismódosítása nem szükséges, függetlenül a beteg életkorától.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatot. Nem valószínű, hogy a májkárosodás klinikailag jelentős mértékben befolyásolná a farmakokinetikát, mivel az azacitidin spontán hidrolízisen és a citidin-dezamináz által mediált dezamináláson megy keresztül. Egy populációs PK elemzés kimutatta, hogy a GOT/ASAT (8–155 E/l), az GPT/ALAT (5–185 E/l) és az enyhe májkárosodás ($BIL \leq ULN$ és $ASAT > ULN$ vagy $BIL: 1-1,5 \times ULN$ és a GOT/ASAT bármilyen érték) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az azacitidin PK-jára. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás ($BIL > 1,5 \times ULN$ és a GOT/ASAT bármilyen érték) hatása az azacitidin PK-jára nem ismert.

Vesekárosodás

Malignus megbetegedésben szenvedő betegeknél az azacitidin PK-ját 6, normál vesefunkciójú ($CLcr > 80$ ml/perc), illetve 6, súlyos vesekárosodásban ($CLcr < 30$ ml/perc) szenvedő betegnél hasonlították össze, 75 mg/m²/nap dózis naponta történő subcutan adagolását (1–5. nap) követően. A súlyos vesekárosodás körülbelül 70%-kal növelte az azacitidin-expozíciót egyetlen, és 41%-kal többszöri subcutan alkalmazást követően. Az expozíciónak ez a növekedése nem függött össze a mellékhatások fokozódásával.

Egy 300 mg Onureg-dózis alkalmazását követő populációs PK elemzés kimutatta, hogy az azacitidin plazma-AUC növekedése enyhe vesekárosodásban ($CLcr: \geq 60 - < 90$ ml/perc) szenvedő betegeknél 19%, közepesen súlyos vesekárosodásban ($CLcr: \geq 30 - < 60$ ml/perc) szenvedő betegeknél 25%, súlyos vesekárosodásban ($CLcr: < 30$ ml/perc) szenvedő betegeknél 38% volt. A súlyos vesekárosodás Onureg-re gyakorolt hatása hasonló volt az injekcióban adott azacitidinnel végzett, fent hivatkozott klinikai vesekárosodás-vizsgálathoz (az AUC ~40%-os növekedése). Az azacitidin-expozíció (AUC) szájon át történő alkalmazást követően körülbelül 75%-kal alacsonyabb a sc. alkalmazásnál elért expozícióhoz képest; ezért a szájon át történő alkalmazást követő, körülbelül 40%-os expozíció-növekedés még mindig biztonságosnak és tolerálhatónak tekinthető. Ezért nem javasolt az Onureg dózismódosítása enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Rassz/etnikai hovatartozás

A rassz/etnikai hovatartozás hatása az Onureg PK-jára nem ismert.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy kutyákkal végzett 14 napos, szájon át történő adagolást alkalmazó toxicitási vizsgálatban a mortalitás 8 és 16 mg/m²/nap dózisonál következett be. A még tolerált maximális dózis (MTD) 4 mg/m²/nap volt. Egy vagy az összes dózisonál csontvelő-hypoplasiával összefüggő pancytopeniát, lymphoid depleciót, mirigy-/lumentágulást és a vékonybél és a vastagbél nyálkahártya cryptáiban egysejtes necrosist és/vagy hepatocellularis centrilobularis vakuolizációt figyeltek meg. A még tolerált maximális dózis mellett ezek a jelenségek 3 hét után részlegesen vagy teljesen megszűntek. Hasonló dózistartományban parenterális azacitidin alkalmazást követően mortalitást és hasonló célszervi toxicitásokat figyeltek meg rágcslóknál, kutyáknál és majmoknál. Azacitidinnel végzett ismételt adagolású toxicitásvizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az azacitidin egyaránt indukált génmutációkat és kromoszómaaberrációkat bakteriális és emlős sejtszrendszerekben *in vitro*. Az azacitidin esetleges karcinogén hatásait egerek és patkányok esetén vizsgálták. Ötvenkét (52) héten át hetente 3 alkalommal, intraperitonealisan alkalmazva az azacitidin nőstény egerek esetében a haemopoeticus rendszerben tumort idézett elő. Ötven (50) héten át intraperitonealisan adott azacitidinnel kezelt egerek esetében a tumorképződés fokozott incidenciáját figyelték meg a lymphoreticularis rendszerben, a tüdőben, az emlőmirigyben és a bőrben. Egy patkányokkal végzett, a tumorképző hatást értékelő vizsgálat a testicularis tumorok megnövekedett incidenciáját tárta fel.

Egerekkel végzett korai embriotoxiciási vizsgálatok az intrauterin embrionális halálozás 44%-os gyakoriságát (az embrió fokozott gyakorisággal történő felszívódását) mutatták az organogenezis időszakában adott egyszeri intraperitonealis azacitidin injekciót követően. A kemény szájpada záródásakor vagy az előtt azacitidinnel kezelt egereknél agyi fejlődési rendellenességeket mutattak ki. Patkányok esetében az azacitidin nem okozott mellékhatásokat, ha a beágyazódás előtt alkalmazták, az organogenezis idején adva azonban egyértelműen embriotoxikusnak bizonyult. Patkányoknál az organogenezis idején okozott foetalis rendellenességek közé az alábbiak tartoztak: központi idegrendszeri rendellenességek (exencephalia/encephalocele), végtagfejlődési rendellenességek (micromelia, dongaláb, syndactylia, oligodactylia) és egyebek (microphthalmia, micrognathia, gastroschisis, oedema és a bordák rendellenességei).

Amennyiben az azacitidint hím patkányoknak kezeletlen nősténnyel történő párzás előtt adták, az csökkent fertilitást és a későbbiekben az utódok embrionális és postnatalis fejlődés során történő elvesztését okozta. Hím patkányok kezelése a here és a mellékhere tömegének csökkenését, csökkent spermiumszámot, a pároztatott nőstényekben a terhességek kisebb gyakoriságát, a kóros embriók számának növekedését és az embriók fokozott gyakorisággal történő elvesztését idézte elő (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletta tartalma

kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E572)
mannit (E421)
szilikátos mikrokristályos cellulóz (E460, E551)

Az Onureg 200 mg tabletta bevonata

Opadry II pink, a következőket tartalmazza:
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
laktóz-monohidrát
polietilén-glikol/makrogolok (E1521)
triacetin (E1518)
vörös vas-oxid (E172)

Az Onureg 300 mg tabletta bevonata

Opadry II barna, a következőket tartalmazza:
hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
laktóz-monohidrát
polietilén-glikol/makrogolok (E1521)
triacetin (E1518)

vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmtabletták nejlon/poli(vinil-klorid)//alumínium (OPA/PVC//Al) buboréksomagolásban. Az alumíniumfólia átnyomható.

Kiszerelés: 7 vagy 14 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Onureg citotoxikus készítmény. Amennyiben a filmtabletta pora bőrrel érintkezik, a bőrt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Amennyiben a por nyálkahártyával érintkezik, a területet alaposan le kell öblíteni vízzel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Onureg 200 mg filmtabletta

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmtabletta

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. június 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onureg 200 mg filmtabletta
azacitidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg azacitidint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 darab filmtabletta
14 darab filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát ne felezze el, ne törje össze, ne oldja fel és ne rágja szét.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatossággal kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1556/001 (Kiszerelés: 7 filmtabletta)
EU/1/21/1556/002 (Kiszerelés: 14 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Onureg 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onureg 300 mg filmtabletta
azacitidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg azacitidint tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 darab filmtabletta
14 darab filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát ne felezze el, ne törje össze, ne oldja fel és ne rágja szét.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatossággal kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1556/003 (Kiszerelés: 7 filmtabletta)
EU/1/21/1556/004 (Kiszerelés: 14 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Onureg 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onureg 200 mg tabletta
azacitidin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onureg 300 mg tabletta
azacitidin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Onureg 200 mg filmtabletta

Onureg 300 mg filmtabletta

azacitidin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészhöz vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Onureg és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Onureg szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Onureg-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Onureg-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Onureg és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Onureg?

Az Onureg egy daganatellenes gyógyszer, amely az antimetabolitok nevű gyógyszercsoportba tartozik. Az Onureg az azacitidin nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Onureg?

Az Onureg akut mieloid leukémiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Ez a csontvelőt érintő daganattípus, és problémát okozhat az egészséges vérsejtek termelésében.

Az Onureg arra szolgál, hogy kontrollálja, remisszióban tartsa a betegséget (remisszió: az az időszak, amikor a betegség kevésbé súlyos vagy nem aktív).

Hogyan hat az Onureg?

Az Onureg a daganatos sejtek növekedésének gátlásával hat. Az Onureg hatóanyaga, az azacitidin úgy fejt ki hatását, hogy megváltoztatja a módot, ahogyan a sejtek be-, illetve kikapcsolják a géneket, és csökkenti az új genetikai anyag (RNS és DNS) termelését is. Ezek a hatások vélhetően gátolják a daganatos sejtek növekedését leukémiában.

Ha bármilyen kérdése van arról, hogy az Onureg hogyan fejt ki hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

2. Tudnivalók az Onureg szedése előtt

Ne szedje az Onureg-et:

- ha allergiás az azacitidinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Vérvizsgálatok

Vérvizsgálatot fognak végezni Önnél az Onureg-gel történő kezelés megkezdése előtt és az Onureg-kezelés során is annak ellenőrzése érdekében, hogy elegendő-e a vörsejtek száma, valamint hogy a máj és vese működése megfelelő-e. Kezelőorvosa meghatározza majd, hogy milyen gyakran kér vérvizsgálatot.

Ha Önnél az Onureg-kezelés során a következők közül bármely tünet jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

- véraláfutás vagy vérzés – ez a vérlemezkéknek nevezett vörsejtek alacsony száma miatt lehet;
- láz – fertőzés lehet az oka, ami a fehérvörsejtek alacsony számára vezethető vissza; ez életveszélyes lehet;
- hasmenés, hányás vagy hányinger.

Az azacitidin súlyos immunreakciót, úgynevezett differenciálódási szindrómát okozhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az adagot, átmenetileg meg kell szakítania a kezelést vagy véglegesen le kell állítania az Onureg-kezelést. Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat Önnek e tünetek kezelésére (lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni az Onureg-et?”).

Gyermekek és serdülők

Az Onureg alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Onureg

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert az Onureg befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ezenkívül néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Onureg hatását.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Az Onureg-kezelés időtartama alatt a férfiak kerüljék el a gyermeknemzést.

Terhesség

A terhesség idején ne szedje az Onureg-et, mert az káros lehet a magzat számára. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az Onureg-kezelés ideje alatt teherbe esik.

Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia, amíg Onureg-et szed és az Onureg-kezelés abbahagyását követően még legalább 6 hónapig. A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, amíg Onureg-et szednek, és az Onureg-kezelés abbahagyását követően még legalább 3 hónapig.

Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni az alkalmazandó legmegfelelőbb fogamzásgátló módszert.

Szoptatás

Ne szoptasson az Onureg-kezelés alatt, mivel az ártalmas lehet gyermekére (lásd 2. pont, „Ne szedje az Onureg-et”).

Termékenység

Az Onureg hatással lehet az Ön teherbeesési, illetve gyermeknemzési képességére. Feltétlenül kérje kezelőorvosa tanácsát az Onureg-kezelés megkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Fáradtnak, gyengének érezheti magát, vagy nehézséget okozhat a koncentráció. Ilyen esetben, vagy ha más mellékhatást tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat és ne kezeljen gépeket.

Az Onureg laktózt tartalmaz

Az Onureg laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, forduljon kezelőorvosához, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Onureg nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Onureg-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyit vegyen be?

- A készítmény ajánlott adagja 300 mg szájon át, naponta egyszer szedve.
- Mellékhatások esetén kezelőorvosa csökkentheti az adagot, napi egyszeri 200 mg-ra.

Az Onureg-et 28 napos kezelési ciklusokban adják.

- Ön naponta fogja szedni az Onureg-et minden egyes 28 napos ciklus első 14 napjában.
- Ezt a ciklus hátralévő részében egy 14 napos, kezelés nélküli időszak követi.

Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy milyen adagban szedje az Onureg-et. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy

- minden egyes kezelési ciklusban kiterjeszti az Ön kezelését több mint 14 napra.
- csökkenti az adagját, vagy átmenetileg leállítja a kezelést.
- csökkenti a kezelést 7 napra.

Az Onureg-et mindig a kezelőorvos előírásának megfelelően szedje.

Kezelőorvosa fog adni Önnek egy gyógyszert a hányinger és a hányás csökkentése érdekében. Ezt minden Onureg tablettát előtt 30 perccel kell bevennie az első és a második kezelési ciklus során. Szükség esetén kezelőorvosa tanácsolni fogja, hogy szedje tovább ezt a gyógyszert is.

A gyógyszer alkalmazása

- Naponta egyszer vegye be az Onureg-et, minden nap ugyanabban az időpontban.
- Egy teli pohár vízzel, egészben nyelje le a tablettát.
- Annak érdekében, hogy a helyes adagot vegye be, ne felezze el, ne törje össze, ne oldja fel és ne rágja szét a tablettát.
- Az Onureg étkezés közben és két étkezés között is bevehető.

Ha kihányta a bevett tablettát, ne vegyen be ugyanazon a napon másik adagot. Ehelyett várjon a következő napig, és akkor vegye be a következő esedékes adagját. Ne vegyen be ugyanazon a napon két adagot.

Ha törött tablettát pora a bőrére kerül, azonnal mossa le alaposan a bőrt szappannal és vízzel. Ha a por a szemébe, orrába vagy szájába jut, alaposan öblítse ki a területet vízzel.

Ha az előírtnál több Onureg-et vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához, vagy azonnal keressen fel egy kórházat. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Onureg-et

Ha elfelejtette bevenni az Onureg-et a szokott időben, ugyanazon a napon vegye be a szokásos adagot a lehető leghamarabb, ahogy eszébe jut, és a következő napon vegye be a következő adagot a szokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott vagy kihányt tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Onureg szedését

Ne hagyja abba az Onureg szedését, csak ha kezelőorvosával ezt megbeszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal szójon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli az Onureg-kezelés során:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- véraláfutás vagy vérzés – ez a vérlemezkéknek nevezett vérsejtek alacsony száma miatt lehet;
- láz – fertőzés lehet az oka, ami a fehérvérsejtek alacsony számára vezethető vissza; ez életveszélyes lehet;
- hasmenés, hányás vagy hányinger.

Az egyéb mellékhatások közé a következők tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- székrekedés;
- hasi fájdalom;
- az orr, a melléküregek és a torok fertőzései;
- tüdőfertőzés;
- fáradtság vagy gyengeség;
- étvágytalanság;
- a test különböző részeit érintő fájdalom, ami éleستől a tompa fájdalomig terjedhet;
- merev ízületek;
- hátfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- baktériumok által okozott fertőzés a vérben (szepszis) – ez a vérben található fehérvérsejtek alacsony szintjének következtében alakulhat ki;
- influenza;
- húgyúti fertőzés;
- szénanátha;
- szorongás;
- testsúlycsökkenés.

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Súlyos immunreakció (differenciálódási szindróma), amely lázzal, köhögéssel, nehézlégzéssel, bőrkiütéssel, a vizeletmennyiség csökkenésével, alacsony vérnyomással (hipotenzió), a kar vagy a láb duzzanatával és gyors testsúlygyarapodással járhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Onureg-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Onureg?

- A készítmény hatóanyaga az azacitidin. 200 mg vagy 300 mg azacitidint tartalmaz filmtablettaként.
- Egyéb összetevők a kroszkarmellóz-nátrium (E468), a magnézium-sztearát (E572), a mannit (E421) és a szilikátos mikrokristályos cellulóz (E460, E551).
- A 200 mg-os tablettá bevonatának – Opadry II pink – tartalma: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, polietilén-glikol/makrogolok (E1521), triacetin (E1518) és vörös vas-oxid (E172). Lásd 2 pont: „Az Onureg laktózt tartalmaz” és „Az Onureg nátriumot tartalmaz”.
- A 300 mg-os tablettá bevonatának – Opadry II barna – tartalma: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát, polietilén-glikol/makrogolok (E1521), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172). Lásd 2 pont: „Az Onureg laktózt tartalmaz” és „Az Onureg nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Onureg külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Onureg 200 mg tablettá rózsaszín, ovális alakú, az egyik oldalán „200”, másik oldalán „ONU” mélynyomású jelzéssel van ellátva.

Az Onureg 300 mg tablettá barna, ovális alakú, az egyik oldalán „300”, másik oldalán „ONU” mélynyomású jelzéssel van ellátva.

A tablettá alumíniumfólia buboréksomagolásba van csomagolva.

Minden csomagolás vagy 7 vagy 14 darab filmtablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.