

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af azasitidíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3,61 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af azasitidíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5,42 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, 17,0x7,6 mm, merkt með „200“ á annarri hliðinni og „ONU“ á hinn hliðinni.

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur

Brún, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, 19,0x9,0 mm, merkt með „300“ á annarri hliðinni og „ONU“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onureg er ætlað sem viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML) sem hafa náð fullkomnu sjúkdómshléi (complete remission, CR) eða fullkomnu sjúkdómshléi með ófullkominni fjölgun blóðfrumna (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) í kjölfar innleiðslumeðferðar, með eða án upprætingarmeðferðar (consolidation treatment), og sem ekki teljast hæfir til ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), þ.m.t. þeim sem kjósa að fara ekki í ígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Onureg.

Gefa skal sjúklingum uppsölustillandi lyf 30 mínútum fyrir hvern skammt af Onureg í fyrstu 2 meðferðarlotunum. Hætta má gjöf á uppsölustillandi lyfi til fyrirbyggjngar eftir 2 lotur ef ekki hefur borið á ógleði og uppköstum (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg af azasítidíni til inntöku einu sinni á dag. Hver endurtekin lota samanstendur af 14 daga meðferðartímabili og 14 daga meðferðarlausu tímabili í kjölfarið (28 daga meðferðarlota).

Halda skal meðferð með Onureg áfram þar til minna en 15% kímfrumur sjást í útæðablóði eða beinmerg eða fram að óviðunandi eiturvekunum (sjá leiðbeiningar um breytingar á skammtaáætlun við bakslag sjúkdómsins).

Ekki skal nota Onureg og azasítidín sem gefið er með inndælingu til skiptis vegna munar á útsetningu, skömmtum og meðferðaráætlun. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmenn sannreyni heiti lyfsins, skammt og íkomuleið.

Prófanir á rannsóknarstofum

Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu áður en meðferðin er hafin. Einnig er mælt með því að framkvæma heildarblóðkornatalningu aðra hverja viku í fyrstu 2 lotunum (56 dagar), aðra hverja viku í næstu 2 lotum eftir skammtaáðlögun og mánaðarlega eftir það, áður en næstu meðferðarlotur eru hafnar (sjá kafla 4.4).

Breyting á skammtaáætlun vegna bakslags AML sjúkdómsins

Ef um er að ræða bakslag með 5% til 15% kímfrumur í útæðablóði eða beinmerg, samhliða klínísku mati, skal íhuga framlengingu skammtaáætlunar úr 14 í 21 dag í endurteknum 28 daga lotum. Skömmtun skal ekki standa yfir í meira en 21 dag á hverju 28 daga tímabili. Hætta skal meðferð með Onureg ef meira en 15% kímfrumur sjást í útæðablóði eða beinmerg eða samkvæmt ákvörðun læknisins.

Skammtaáðlögun vegna aukaverkana

Mælt er með því að farið sé eftir leiðbeiningum um skammtaáðlögun vegna aukaverkana sem eru blóðfræðilegar og af öðrum toga, byggt á klínískum niðurstöðum og niðurstöðum frá rannsóknarstofu (sjá töflu 1).

Tafla 1: Skammtaaðlögun vegna aukaverkana sem eru blóðfræðilegar og af öðrum toga

Viðmiðun*	Ráðlögð aðgerð
Daufkyrningafæð á stigi 4 eða Daufkyrningafæð með hita á stigi 3	<u>Fyrsta tilfelli</u> • Gerið hlé á meðferð með Onureg. Haldið meðferðarlotunni áfram með sama skammti þegar daufkyrningar hafa aftur náð stigi 2 eða lægra. • Veitið stuðningsmeðferð, til dæmis með kyrningavaxtarþætti (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.4). <u>Tilfelli í 2 samfelldum lotum</u> • Gerið hlé á meðferð með Onureg. Haldið meðferðarlotunni áfram með minnkuðum 200 mg skammti þegar daufkyrningar hafa aftur náð stigi 2 eða lægra. • Ef sjúklingur heldur áfram að finna fyrir eiturvekunum eftir að skammtur hefur verið minnkaður, þarf að stytta meðferðartímann um 7 daga. • Ef eiturvekanirnar halda áfram eða koma fram á ný eftir að skammtar hafa verið minnkaðir og dregið úr skömmtun, skal hætta meðferð með Onureg. • Veitið stuðningsmeðferð, eins og með G-CSF samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.4).
Blóðflagnafæð á stigi 4 eða blóðflagnafæð á stigi 3 með blæðingu	<u>Fyrsta tilfelli</u> • Gerið hlé á meðferð með Onureg. Haldið meðferðarlotunni áfram með sama skammti þegar blóðflögur hafa aftur náð stigi 2 eða lægra. <u>Tilfelli í 2 samfelldum lotum</u> • Gerið hlé á meðferð með Onureg. Haldið meðferðarlotunni áfram með minnkuðum 200 mg skammti þegar blóðflögur hafa aftur náð stigi 2 eða lægra. • Ef sjúklingur heldur áfram að finna fyrir eiturvekunum eftir að skammtur hefur verið minnkaður, skal stytta meðferðartímann um 7 daga. • Ef eiturvekanirnar halda áfram eða koma fram á ný eftir að skammtar hafa verið minnkaðir og dregið úr skammtaáætlun, skal hætta meðferð með Onureg.

Viðmiðun*	Ráðlögð aðgerð
Ógleði, uppköst eða niðurgangur á stigi 3 eða hærra	• Gerið hlé á meðferð með Onureg. Haldið meðferðarlotunni áfram með sama skammti þegar eiturvekanir hafa gengið til baka á stig 1 eða lægra. • Veitið stuðningsmeðferð eins og uppsölustillandi meðferð og meðhöndlið niðurgang við upphaf einkenna (sjá kafla 4.4). • Ef tilfellið endurtekur sig, skal gera hlé á skömmun þar til einkennin hafa gengið til baka á stig 1 eða lægra og minnka skammtinn í 200 mg. • Ef sjúklingur heldur áfram að finna fyrir eiturvekunum eftir að skammtur hefur verið minnkaður, skal stytta meðferðartímann um 7 daga. • Ef eiturvekanirnar halda áfram eða koma fram á ný eftir að skammtar hafa verið minnkaðir og dregið úr skammtaáætlun, skal hætta meðferð með Onureg.
Önnur tilfelli á stigi 3 eða hærra sem ekki eru blóðfræðileg	• Gerið hlé á meðferð með Onureg og veitið læknishjálp samkvæmt staðbundnum ráðleggingum. Haldið meðferðarlotunni áfram með sama skammti þegar eiturvekanir hafa gengið til baka á stig 1 eða lægra. • Ef eiturvekanirnar endurtaka sig, skal gera hlé á gjöf Onureg þar til einkennin hafa gengið til baka á stig 1 eða lægra og minnka skammtinn í 200 mg. • Ef sjúklingur heldur áfram að finna fyrir eiturvekunum eftir að skammtur hefur verið minnkaður, skal stytta meðferðartímann um 7 daga. • Ef eiturvekanirnar halda áfram eða koma fram á ný eftir að skammtar hafa verið minnkaðir og dregið úr skammtaáætlun, skal hætta meðferð með Onureg.

* Stig 1 eru vægar, stig 2 eru miðlungsmiklar, stig 3 eru alvarlegar, stig 4 eru lífshættulegar. Stig eiturvekana eru í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Skammtar sem gleymast eða eru teknir of seint

Ef skammtur af Onureg gleymist eða er ekki tekinn á venjulegum tíma, skal taka skammtinn eins fljótt og auðið er sama dag. Síðan á að taka næsta áætlaða skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki skal taka tvo skammta sama daginn.

Ef skammti er kastað upp, má ekki taka annan skammt sama dag. Í staðinn á að gefa lyfið á venjulegum tíma næsta dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Onureg má gefa sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi án aðlögunar skammta í upphafi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði (BIL) $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og aspartat amínótransferasi (ASAT) $>$ ULN eða BIL 1 til $1,5 \times$ ULN og eitthvað gildi ASAT) (sjá kafla 5.2).

Fylgjast skal oftast með sjúklingum með miðlungsmikla (BIL > 1,5 til 3 × ULN) og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (BIL > 3 × ULN) með tilliti til aukaverkana og aðlaga skammta eins og við á (sjá töflu 1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Onureg hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onureg er til inntöku.

Onureg má taka með eða án matar. Töflurnar á að gleypa heilar með glasi af vatni á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Þær á ekki að kljúfa, mylja, leysa upp eða tryggja (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á blóðmynd

Meðferð með Onureg getur tengst daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð með hita (sjá kafla 4.8 hvað varðar tíðni). Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skömmun, minnka skammta eða hætta meðferð með Onureg til að meðhöndla blóðfræðilegar eiturverkanir. Ráðleggja skal sjúklingum að láta tafarlaust vita ef þeir fá hita. Ráðleggja skal sjúklingum með blóðflagnafæð að tilkynna um fyrstu teikn og einkenni blæðinga. Stuðningsmeðferð eins og gjöf sýklalyfja og/eða hitalækkandi lyfja til meðferðar á sýkingu/hita og G-CSF við daufkyrningafæð skal vera byggð á einstaklingsbundnum eiginleikum sjúklingsins, svörun við meðferð og í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar (sjá kafla 4.2, töflu 1).

Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)

Greint hefur verið frá aðgreiningarheilkenni (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) hjá sjúklingum sem fá azasitidín til inntöku. Aðgreiningarheilkenni getur verið banvænt og einkenni og klínískar niðurstöður eru m.a. andnað, lungnaíferð, hiti, útbrot, lungnabjúgur, útlægur bjúgur, hröð þyngdaraukning, vökví í fleiðruholi, gollurshússvökví, lágþrýstingur og nýrnastarfstruflun (sjá kafla 4.8). Íhuga skal meðferð með háskammta barksterum í bláæð og eftirlit með blóðaflfræðilegum gildum við fyrstu einkenni eða teikn sem benda til aðgreiningarheilkennis. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með azasitidíni til inntöku þar til einkenni ganga til baka og gæta á varúðar ef meðferð er hafin að nýju.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Eiturverkanir á meltingarfæri voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onureg (sjá kafla 4.8). Veita skal sjúklingum fyrirbyggjandi meðferð gegn uppköstum í fyrstu 2 lotum Onureg meðferðarinnar (sjá kafla 4.2). Niðurgang skal meðhöndla tafarlaust þegar fyrstu einkenni koma fram. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skömmun, minnka skammta eða hætta meðferð með Onureg til að meðhöndla eiturverkanir á meltingarfæri (sjá kafla 4.2).

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Laktósaóþol

Onureg töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum azasítidíns hafa verið gerðar.

Ef um er að ræða samhliða lyfjagjöf með öðrum æxlishefjandi lyfjum er mælt með varúð og eftirliti þar sem ekki er hægt að útiloka mótverkandi, samleggjandi eða samverkandi lyfhrif. Þessi áhrif geta verið háð skammti, röð og lyfjagjafaráætlun.

Samhliða gjöf Onureg með prótónpumpuþemli (ómeprazóli) hafði lítil áhrif á útsetningu þess. Þess vegna er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar Onureg er gefið samhliða prótónpumpuþemlum eða öðrum sýrustigsbreytandi lyfjum.

In vitro rannsókn á azasítidíni þar sem notaðir voru hlutar úr mannalífur benti til þess að azasítidín væri ekki umbrotið fyrir tilstilli sýtókróm P450 ísóforma (CYP). Þess vegna eru milliverkanir við CYP örva eða hemla taldar ólíklegar (sjá kafla 5.2).

Ólíklegt er að azasítidín hafi klínískt mikilvæg hamlandi eða örvandi áhrif á umbrot sýtókróm P450 hvarfefna (sjá kafla 5.2). Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum milliverkunum þegar Onureg er gefið samhliða hvarfefnum P-glýkópróteins (P-gp), viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP), lífrænum anjónaferjum (OAT) OAT1 og OAT3, lífrænum anjónaferjandi fjölpeptíðum (OATP) OATP1B1 og OATP1B3, eða lífrænum katjónaferjum (OCT) OCT2.

Azasítidín er ekki hvarfefni P-gp, þess vegna er ekki búist við því að það hafi milliverkanir við P-gp örva eða hemla.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ráðleggja skal körlum að feðra ekki barn á meðan þeir fá meðferð og að þeir þurfi að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Onureg á meðgöngu. Rannsóknir á músum og rottum hafa sýnt eitruverkanir á æxlun og þroska (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Onureg er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu (einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til) né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir, byggt á niðurstöðum úr dýraránnsóknunum og verkunarhætti þess. Vega þarf og meta ávinning meðferðar og hugsanlega áhættu fyrir fóstrið í hverju einstöku tilfelli. Ef sjúklingur eða maki verður þungaður á meðan hann tekur Onureg, skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort azasítidín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Onureg stendur því það getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingum (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif azasítidíns á frjósemi. Hjá dýrum hefur verið greint frá skaðlegum áhrifum azasítidíns á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3). Ráðleggja skal sjúklingum sem vilja eignast barn að leita sér ráðgjafar hvað varðar æxlun og frýstingu eggja eða sæðisfrumna áður en meðferð með Onureg er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onureg hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu við notkun Onureg. Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru ógleði (64,8%), uppköst (59,7%), niðurgangur (50,4%), daufkyrningafæð (44,5%), þreyta/þróttleysi (44,1%)⁵, hægðatregða (38,6%), blóðflagnafæð (33,5%), kviðverkir (21,6%)⁴, sýking í öndunarfarum (17%)², liðverkir (13,6%), minnkuð matarlyst (12,7%), daufkyrningafæð með hita (11,9%), bakverkur (11,9%), hvítfrumnafeð (10,6%), verkir í útlimum (10,6%) og lungnabólga (10,2%)¹.

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 16,1% sjúklinga sem fengu Onureg. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita (6,8%) og lungnabólga (5,1%)¹.

Hætta þurfti meðferð með Onureg til frambúðar vegna aukaverkunar hjá 6,8% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem ollu því að hætta þurfti meðferð til frambúðar voru ógleði (2,1%), niðurgangur (1,7%) og uppköst (1,3%).

Gert var hlé á skömmun vegna aukaverkana hjá 36,4% sjúklinga sem fengu meðferð með Onureg. Aukaverkanir sem ollu því að gera þurfti hlé á skömmun voru daufkyrningafæð (19,9%), blóðflagnafæð (8,5%), ógleði (5,5%), niðurgangur (4,2%), uppköst (3,8%), lungnabólga (3,4%)¹, hvítfrumnafeð (2,5%), daufkyrningafæð með hita (2,1%) og kviðverkir (2,1%)⁴.

Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 14% sjúklinga sem fengu meðferð með Onureg. Aukaverkanir sem ollu því að minnka þurfti skammta voru meðal annars daufkyrningafæð (5,5%), niðurgangur (3,4%), blóðflagnafæð (1,7%) og ógleði (1,7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 má finna tíðniflokkun fyrir aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með Onureg og við notkun eftir markaðssetningu. Alls fengu 236 sjúklingar Onureg í 3. stigs lykilrannsókninni. Miðgildi tímalengdar meðferðar var 11,6 mánuðir (á bilinu 0,5 til 74,3 mánuðir) í Onureg arminum.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika. Aukaverkanir eru settar fram í töflunni hér að neðan samkvæmt hæstu tíðni sem fram kom.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum með AML sem fengu Onureg viðhaldsmeðferð

Líffæraflokkur	Tíðni á öllum stigum ^a
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Lungnabólga ^{1, 6} , öndunarfarasýking ² Algengar Inflúensa, þvagfarasýking ³ , berkjubólga, nefslímubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Tíðni ekki þekkt Aðgreiningarheilkenni
Blóð og eitlar	Mjög algengar Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð ⁶ , daufkyrningafæð með hita ⁶ , hvítfrumnafeð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst

Líffæraflokkur	Tíðni á öllum stigum ^a
Geðræn vandamál	<u>Algengar</u> Kvíði
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir ⁴
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta / þróttleysi ⁵
Rannsóknaniðurstöður	<u>Algengar</u> Þyngdartap

^a Allar aukaverkanir sem fram komu hjá a.m.k. 5,0% sjúklinga í Onureg arminum og með a.m.k. 2,0% hærri tíðni en í lyfleysuarminum.

¹ Flokkuð hugtök fela í sér lungnabólgu, aspergillus-sýkingu í berkjum og lungum, lungnasýkingu, lungnabólgu af völdum Pneumocystis jirovecii, frábrigðilega lungnabólgu, lungnabólgu af völdum baktería og lungnabólgu af völdum sveppa.

² Flokkuð hugtök fela í sér sýkingu í efri hluta öndunarfæra, öndunarfærasýkingu og öndunarfærasýkingu af völdum veira.

³ Flokkuð hugtök fela í sér þvagfærasýkingu, þvagfærasýkingu af völdum baktería, þvagfærasýkingu af völdum Escherichia og blöðrubólgu.

⁴ Flokkuð hugtök fela í sér kviðverki, verki í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið og verk í meltingarfærum.

⁵ Flokkuð hugtök fela í sér þreytu og þróttleysi.

⁶ Aukaverkanir þar sem að minnsta kosti ein var talin lífshættuleg (ef aukaverkunin olli dauðsfalli er hún tekin með tilvikum sem ollu dauða).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á blóðmynd

Algengt var að tilkynnt væri um nýtilkomna eða versnandi daufkyrningafæð (41,1%), blóðflagnafæð (22,5%) eða daufkyrningafæð með hita (11,4%) á stigi 3 eða hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onureg. Fyrsta tilfelli daufkyrningafæðar, blóðflagnafæðar eða daufkyrningafæðar með hita á stigi 3 eða 4 kom fram í fyrstu 2 lotunum hjá 19,9%, 10,6% og 1,7% sjúklinga sem fengu Onureg, talið upp í sömu röð. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.2.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Eiturverkanir á meltingarfæri voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onureg. Tilkynnt var um ógleði (64,8%), uppköst (59,7%) og niðurgang (50,4%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onureg. Niðurgangur af stigi 3 eða hærri kom fram hjá 5,1% sjúklinga og uppköst og ógleði af stigi 3 eða hærri kom fram hjá 3,0% og 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Onureg, talið upp í sömu röð. Fyrsta tilfelli ógleði, uppkasta eða niðurgangs á stigi 3 eða 4 kom fram í fyrstu 2 lotunum hjá 1,7%, 3,0% og 1,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Onureg, talið upp í sömu röð. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.2.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Eigi ofskömmtnun sér stað skal fylgst með sjúklingnum með viðeigandi blóðkornatalningu og veita honum viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á, í samræmi við staðbundnar ráðleggingar. Ekki er vítað um sértækt mótefni gegn ofskömmtnun Onureg.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyflrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, pýríímíðínhlíðstæður, ATC-flokkur: L01BC07

Verkunarháttur

Azasítíðín er DNA metýltransferasahemill og formaukningarbreytir (epigenetic modifier). Azasítíðín er innlimað í DNA og RNA í kjölfar frumuupptöku og ensímumbrota yfir í núkleótíð þrífosföt. Innlimun azasítíðíns í DNA AML-frumna, breyttar formaukningarleiðir í gegnum hömlun DNA metýltransferasa og minnkun DNA metýlunar. Þetta leiðir til breytinga á genatjáningu, þar með talið endurtjáningu gena sem stjórna æxlisbælingu, ónæmisleiðum, frumuhringrás og frumusérhæfingu. Innlimun azasítíðíns í RNA AML-frumna hamlaði RNA metýltransferasa, minnkaði RNA metýlringu, dró úr stöðugleika RNA og nýmyndun próteina.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Onureg var rannsakað í fjölsetra, 3. stigs rannsókn QUAZAR AML-001 með samanburði við lyfleysu (CC-486-AML-001) sem var tvíblind, slembiröðuð og með samhlíða hópum, þar sem mat var lagt á Onureg samanbórið við lyfleysu sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með AML. Sjúklingar með frumkomið (*de novo*) AML eða AML í kjölfar fyrri greiningar á mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome, MDS) eða langvinnu mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) voru skráðir í rannsóknina. Sjúklingarnir voru á aldrinum ≥ 55 ára og höfðu náð sínu fyrsta fullkomna sjúkdómshléi (CR) eða fullkomnu sjúkdómshléi með ófullkominni fjölgun blóðfrumna (CRi) innan 4 mánaða (+/- 7 dagar) frá öflugri innleiðslumeðferð, með eða án upprættingarmeðferðar. Sjúklingarnir voru ekki hæfir til að gangast undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT) við slembiröðun, þar á meðal sjúklingar sem ekki höfðu fundið gjafa, eða sem kusu að fara ekki í HSCT.

Sjúklingar í báðum meðferðarörmunum fengu ákjósanlegustu stuðningsmeðferð eftir þörfum, samkvæmt mati rannsóknaraðila. Ákjósanlegasta stuðningsmeðferðin fól í sér, en takmarkaðist ekki við, meðferð með innrennsli rauðkorna og blóðflagna, notkun rauðkornaörvandi lyfja, sýklalyfja, veiru- og/eða sveppaeyðandi lyfja, G-CSF, uppsölustillandi lyfja og næringarmeðferðar.

Sjúklingar sem náðu CR/CRi að lokinni öflugri innleiðslumeðferð með eða án upprættingarmeðferðar fengu Onureg 300 mg (N = 236) eða lyfleysu (N = 233) einu sinni á dag á dögum 1 til 14 í hverri 28 daga lotu. Í tilviki bakslags (5% til 15% kímfrumur í útæðablóði eða beinmerg), var skammtaáætlunin framlengd í 21 dag með endurteknum 28 daga meðferðarlotum samkvæmt læknisfræðilegri ákvörðun. Meðferðinni var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun (meira en 15% kímfrumur sáust í útæðablóði eða beinmerg) eða óásættanlegum eiturverkunum.

Alls var 472 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá meðferð með Onureg eða lyfleysu. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni hjá AML þýðinu í upphafi rannsókna voru í jafnvægi á milli meðferðararmanna eins og sýnt er í töflu 3. Miðgildi tímalengdar meðferðar var 11,6 mánuðir (á bilinu 0,5 til 74,3 mánuðir) fyrir Onureg arminn samanbórið við 5,7 mánuði (á bilinu 0,7 til 68,5 mánuðir) fyrir lyfleysuarminn. Alls 51 sjúklingur (21%) sem fékk Onureg og 40 sjúklingar (17%) sem fengu lyfleysu þurftu að framlengja skammtaáætlun sína í 300 mg á dag í 21 dag vegna bakslags AML sjúkdóms.

Af 469 sjúklingum í 3. stigs rannsókninni sem fengu meðferð voru 61% (285/469) 65 ára eða eldri og 11% (51/469) voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun Onureg kom fram á milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga.

Tafla 3: Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómstengd einkenni við upphaf rannsóknar CC-486-AML-001

Breyta	Onureg (N = 238)	Lyfleysa (N = 234)
Aldur (ár)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Aldursflokkur, n (%)		
< 65 ára	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 ára til < 75 ára	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 ára	28 (11,8)	24 (10,3)
Kyn, n (%)		
Karl	118 (49,6)	127 (54,3)
Kona	120 (50,4)	107 (45,7)
Kynþáttur, n (%)		
Hvítir	216 (90,8)	197 (84,2)
Svartir eða afrískættaðir ameríkanar	2 (0,8)	6 (2,6)
Asískir	6 (2,5)	20 (8,5)
Annar	12 (5,0)	11 (4,7)
Ekki safnað eða tilkynnt	2 (0,8)	0 (0)
Stig á ECOG frammistöðumati 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)
Frumerfðafræðileg áhætta við greiningu, n (%)		
Miðlungsmikil áhætta ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Lítill áhætta ²	35 (14,7)	31 (13,2)
AML flokkun við upphaf rannsóknarinnar, n (%)		
AML með endurteknum erfðafræðilegum frávikum	39 (16,4)	46 (19,7)
AML með breytingum sem tengjast afbrigðilegum mergvexti	49 (20,6)	42 (17,9)
Meðferðartengd mergfrumuæxli	2 (0,8)	0 (0)
Annað ótilgreint AML	148 (62,2)	145 (62,0)
Vantar	0 (0)	1 (0,4)
Tegund AML, n (%)		
Frumkomið (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Síðkomið	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD staða við slembiröðun³, n (%)		
Neikvæður	133 (55,9)	111 (47,4)
Jákvæður	103 (43,3)	116 (49,6)
Vantar	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = brátt mergfrumuhvítblæði, MDS = mergrangvaxtarheilkenni, CMML = langvinnt mergfrumuhvítblæði, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CR = fullkomið sjúkdómshlé, CRi = fullkomið sjúkdómshlé með ófullkominni fjölgun blóðfrumna.

¹ Miðlungsmikil áhætta var skilgreind sem eðlileg frumerfðafræðileg áhætta +8, t(9; 11) eða önnur óskilgreind áhætta.

² Lítill áhætta var skilgreind sem flókin (≥ 3 afbrigðileiki): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); eða t(9;22). Heimild fyrir miðlungsmikla og litla áhættu: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML.

³ MRD staða í beinmerg var mæld á skimunartímabili með frumuflæðimælingu með næmisstigi sem nam 0,1%.

Flestir sjúklingar fengu upprætingarmeðferð eftir innleiðslumeðferð, bæði í örmunum sem fengu Onureg (78%) og lyfleysu (82%). Yfir 90% þessara sjúklinga í hvorum meðferðararminum fengu 1 eða 2 lotur af upprætingarmeðferð eftir innleiðslumeðferð (tafla 4).

Tafla 4: Upprætingarmeðferð í rannsókn CC-486-AML-001

Breyta	Onureg (N = 238)	Lyfleysa (N = 234)
Upprætingarmeðferð veitt í kjölfar innleiðslumeðferðar		
Já, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 lota, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 lotur, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 lotur, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nei, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR / CRi staða við slembiröðun		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ekki í CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Vantar, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = fullkomið sjúkdómshlé, CRi = fullkomið sjúkdómshlé með ófullkominni fjölgun blóðfrumna.

^a Þessir sjúklingar höfðu færri en 5% kímfrumur í beinmerg og bæði ANC < 1×10^9 og blóðflögur < 100×10^9 í upphafi.

Verkun Onureg hjá fullorðnum sjúklingum með AML var staðfest á grundvelli heildarlifunar (OS) og lifunar án bakslags (RFS).

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: CC-486-AML-001 verkunarniðurstöður (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)

Endapunktur	Onureg (N = 238)	Lyfleysa (N = 234)
Heildarlifun		
OS tilvik, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Miðgildi OS, mánuðir (95% CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Lifun án bakslags		
Tilvik, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Miðgildi RFS, mánuðir (95% CI) mánuðir	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tími fram að bakslagi		
Bakslag, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Miðgildi tímalengdar fram að bakslagi, mánuðir (95% CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

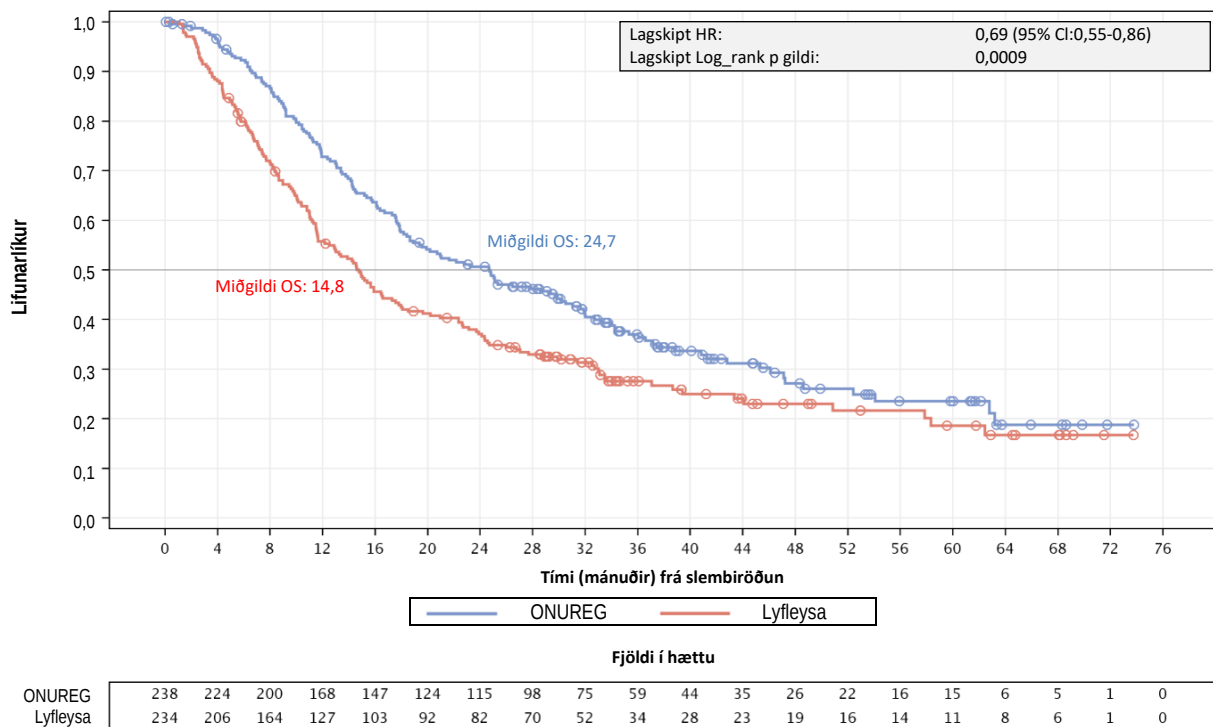
Endapunktur	Onureg (N = 238)	Lyfleysa (N = 234)
Tími þar til meðferð er hætt		
Meðferð hætt, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Miðgildi tímans þar til meðferð er hætt, mánuðir (95% CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Meðferð hætt – bakslag, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = öryggisbil.

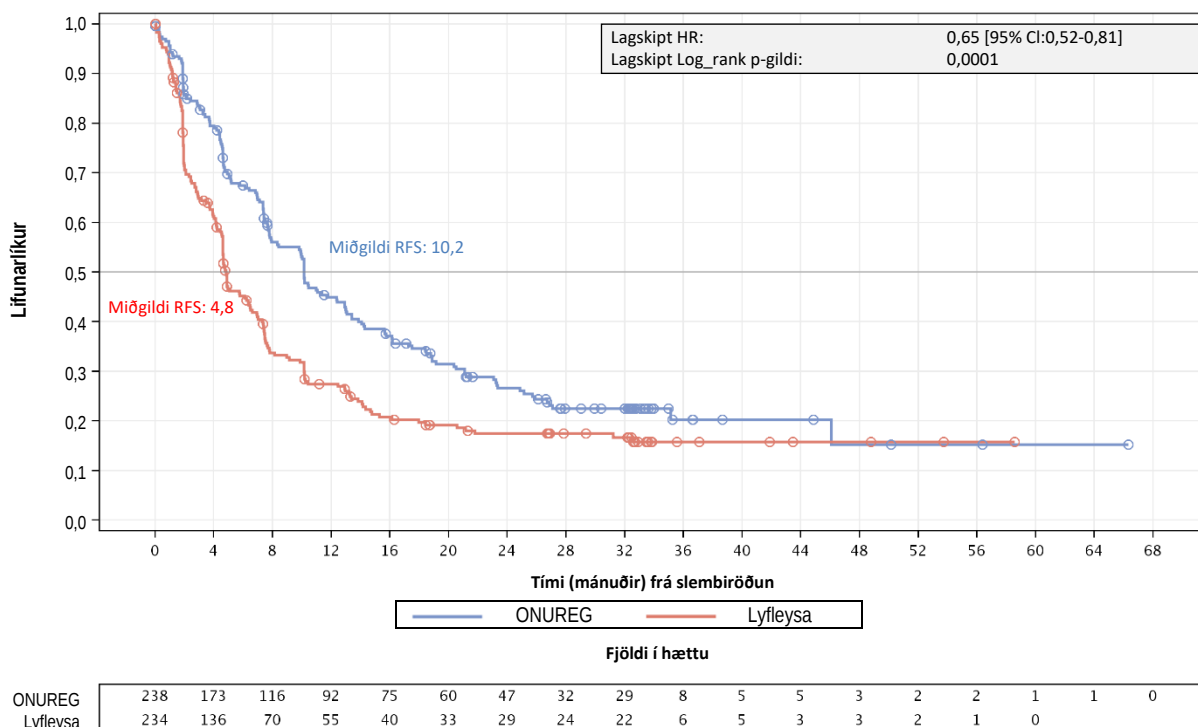
Greiningar á heildarlifun og lifun án bakslags hjá fyrirfram tilgreindum undirhópum sýndu fram á stöðug áhrif af meðferð með Onureg hjá lýðfræðilegum og sjúkdómstengdum undirhópum, þ.m.t. frumurfðafræðilega áhættu í upphafi rannsóknar, fjölda fyrri lota af upprætینگarmeðferð og CR/CRi stöðu.

Kaplan-Meier ferlarnir sýna niðurstöður fyrir heildarlifun (sjá mynd 1) og lifun án bakslags (sjá mynd 2).

Mynd 1: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun: Onureg samanborið við lyfleysu (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Mynd 2: Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án bakslags: Onureg samanborið við lyfleysu (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)



Hjá sjúklingum sem fengu skammtaáætlun sína framlengda í 300 mg í 21 dag vegna bakslags sjúkdómsins voru miðgildi heildarlifunar (22,8 mánuðir fyrir Onureg og 14,6 mánuðir fyrir lyfleysu) og miðgildi lifunar án bakslags (7,4 mánuðir fyrir Onureg og 4,6 mánuðir fyrir lyfleysu) sambærileg við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Onureg sýndi fram á jákvæð áhrif meðferðarinnar hvað varðar heildarlifun samanborið við lyfleysu, bæði hjá sjúklingum sem voru jákvæðir og neikvæðir fyrir lágmarkseftirstöðvum sjúkdómsvirkni (minimal residual disease, MRD). Áhrif meðferðarinnar á heildarlifun voru meira áberandi hjá MRD-jákvæðum sjúklingum (HR = 0,69; 95% CI: 0,51; 0,93) heldur en hjá MRD-neikvæðum sjúklingum (HR = 0,81; 95% CI: 0,59; 1,12).

Heilsutengd lífsgæði (Health related quality of life, HRQoL)

Heilsutengd lífsgæði voru metin með FACIT-þreytukvarðanum (Functional assessment of chronic illness therapy), EQ-5D-3L (Five dimensions three levels health utility index) og VAS-kvarðanum (visual analogue scale). Í upphafi rannsóknarinnar fundu sjúklingar ekki fyrir mikilli þreytu og heilsutengd lífsgæði voru góð, og voru almennt sambærileg við það sem gengur og gerist hjá einstaklingum á svipuðum aldri. Þessu stigi fyrir heilsutengd lífsgæði var viðhaldið meðan á meðferðinni með Onureg stóð, samanborið við upphafsgildi, sem og fyrir lyfleysu. Bæði tíminn fram að óbyggjandi versnun og hlutfall sjúklinga sem fengu klínískt marktæka versnun reyndust vera svipuð hjá þeim sem fengu Onureg og lyfleysu. Í heildina sýndu niðurstöðurnar að heilsutengd lífsgæði voru svipuð í Onureg arminum og lyfleysuarminum, og án klínískt marktækrar versnunar með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Útsetning var almennt línuleg með aukningu á altækri útsetningu sem var í réttu hlutfalli við skammta, mikill breytileiki kom í ljós á milli einstaklinga. Margfeldis meðaltal (breytistuðull [%CV]) C_{max} og gildi fyrir flatarmál undir ferli (AUC) eftir inntöku á 300 mg stökum skammti voru 145,1 ng/ml (63,7) og 241,6 ng klst./ml (64,5), talið upp í sömu röð. Gjóf endurtekinna skammta samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun olli ekki uppsöfnun lyfsins. Frásog azasítidíns var hratt og miðgildi T_{max} var 1 klst. eftir gjöf á skammti. Meðalaðgengi eftir inntöku samanborið við gjöf undir húð var um það bil 11%.

Áhrif matar

Áhrif matar á útsetningu Onureg voru í lágmarki. Því má taka Onureg með eða án matar.

Dreifing

Eftir inntöku var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls 12,6 l/kg fyrir 70 kg einstakling. Próteinbinding azasítidíns í plasma var 6 til 12%.

Umbrot

Samkvæmt *in vitro* gögnum virðast umbrot azasítidíns ekki eiga sér stað fyrir tilstuðlan sýtókróms P450 ísóensíma (CYP). Azasítidín verður fyrir sjálfkrafa vatnsrofi og aminosviptingu fyrir tilstuðlan sýtidín aminosítróna (deaminase).

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal úthreinsunar var 1.242 l/klst. og margfeldismeðaltal helmingunartíma var um það bil 0,5 klst. Eftir að 5 krabbameinssjúklingum var gefið ¹⁴C azasítidín í bláæð var heildarútskilnaður gefins geislavirks skammts í þvagi 85%. Útskilnaður í hægðum var < 1% af gefnum geislavirkum skammti á 3 dögum. Eftir gjöf á ¹⁴C-azasítidíni undir húð var meðalútskilnaður gefins geislavirks skammts í þvagi 50%. Magn óbreytts azasítidíns sem kom fram í þvagi miðað við skammt var < 2%, bæði eftir gjöf undir húð (s.c.) og til inntöku. Útskilnaður í hægðum hefur ekki verið mældur eftir gjöf til inntöku.

Lyfhrif

Áhrif azasítidíns hvað varðar stjórnun formaukningar á minnkun heildarmetýlnar DNA í blóði héldust við langvarandi daglega útsetningu fyrir 300 mg, sem gefin voru í 14 eða 21 dag í 28 daga lotu við krabbameini í beinmerg, þar á meðal sjúklingum með AML í 1. stigs / 2. stigs rannsókn. Jákvæð fylgni kom fram á milli útsetningar azasítidíns í plasma og lyfhrifa vegna minnkunar á heildarmetýln DNA í blóði.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í lyfjahvarfagreiningu þýðis hjá 286 sjúklingum með AML hafði aldur (46 til 93 ára) ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf Onureg. Þess vegna er ekki þörf á aðlögun skammta Onureg, óháð aldri sjúklings.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ólíklegt er að skert lifrarstarfsemi hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf, þar sem azasítidín verður fyrir sjálfkrafa vatnsrofi og aminosviptingu fyrir tilstuðlan sýtidín aminosítróna. Í greiningu á lyfjahvörfum þýðis kom í ljós að ASAT (8 til 155 e./l), ALAT (5 til 185 e./l) og væg skerðing á lifrarstarfsemi (BIL ≤ ULN og ASAT > ULN, eða BIL 1 til 1,5 × ULN og eitthvað gildi ASAT) höfðu ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf azasítidíns. Áhrif miðlungsmikillar til verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (BIL > 1,5 × ULN og eitthvað gildi ASAT) á lyfjahvörf azasítidíns eru ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með krabbamein voru lyfjahvörf azasítidíns hjá 6 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr > 80 ml/mín.) borin saman við lyfjahvörf hjá 6 sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín.) eftir daglega gjöf á skömmtum undir húð (dagar 1 til 5) sem námu 75 mg/m²/dag. Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi jók útsetningu fyrir azasítidíni um u.þ.b. 70% eftir staka gjöf og 41% eftir endurtekna gjafir undir húð. Þessi aukning á útsetningu var ekki í samræmi við aukningu aukaverkana.

Í greiningu á lyfjahvörfum þýðis eftir 300 mg skammt af Onureg kom fram að sjúklingar með væga (CLcr: ≥ 60 til < 90 ml/mín.), miðlungsmikla (CLcr: ≥ 30 til < 60 ml/mín.) og verulega (CLcr: < 30 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi höfðu 19%, 25% og 38% hækkun á AUC fyrir azasítidín í plasma, talið upp í sömu röð. Áhrif verulega skertar nýrnastarfsemi á Onureg voru svipuð og fram kom í ofangreindri klínískri rannsókn á skertri nýrnastarfsemi með azasítidíni til inndælingar

(~40% aukning á AUC). Útsetning azasítidíns (AUC) er u.þ.b. 75% minni eftir inntöku samanborið við útsetningu sem náðst hefur eftir gjöf undir húð; því er u.þ.b. 40% aukning á útsetningu eftir inntöku enn talin örugg og þolanleg. Því er ekki þörf á aðlögun skammta Onureg hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Kynþáttur/þjóðerni

Áhrif kynþáttar/þjóðernis á lyfjahvörf Onureg eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í 14 daga rannsókn á eiturverkunum eftir inntöku hjá hundum urðu dauðsföll við skammta sem námu 8 og 16 mg/m²/dag. Polanlegi hámarksskammturinn (MTD) var 4 mg/m²/dag. Við fyrsta eða alla skammta kom í ljós blóðfrumnaþæði sem tengdist vanvexti í beinmerg, eitileyðing, útvíkkun kirtla/hola og drep í stökum frumum í slímhúðarholum í smáum og stórum þörmum og/eða frymisbólumyndun í frumum í blaðsmiðju lifrar. Við þolanlegan hámarksskammt gengu þessi einkenni til baka að hluta eða öllu leyti eftir 3 vikur. Hjá nagdýrum, hundum og öpum urðu dauðsföll og fram komu svipaðar eiturverkanir á marklíffæri í kjölfar gjafar azasítidíns í æð á sambærilegu skammtabili. Forklínískar upplýsingar úr rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta azasítidíns leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn.

Azasítidín stuðlar bæði að genastökkbreytingum og litningagöllum í frumukerfum baktería og spendýra *in vitro*. Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif azasítidíns voru metin hjá músum og rottum. Azasítidín stuðlaði að myndun æxla í blóðmyndunarkerfi kvenkyns músa þegar það var gefið í kviðarhol 3 sinnum í viku í 52 vikur. Aukið nýgengi æxla kom fram í átfrumnakerfinu, lungum, brjóstskirtli og húð hjá músum sem fengu azasítidín með lyfjagjöf í kviðarhol í 50 vikur. Rannsókn á æxlismyndun hjá rottum sýndi fram á aukið nýgengi æxla í eistum.

Rannsóknir sem gerðar voru á snemmkomnum eiturverkunum á fósturvísu hjá músum sýndi fram á 44% tíðni dauða fósturvísa í móðurkviði (aukið endursog) í kjölfar stakrar inndælingar í kviðarhol af azasítidíni meðan á myndun líffæra stóð. Þroskafrávik í heila hafa komið fram hjá músum sem fengu azasítidín þegar eða áður en harði gómurinn lokaðist. Hjá rottum olli azasítidín engum aukaverkunum þegar það var gefið áður en fósturvísir festist í legi en það hafði greinilega eiturverkandi áhrif þegar það var gefið meðan á líffæramyndun stóð. Fósturfrávik meðan á myndun líffæra stóð hjá rottum voru meðal annars: Frávik í miðtaugakerfi (útheili/heilahaul), frávik í útlimum (limasmæð, klumbufótur, samvöxtur fingra eða taa, vöntun fingra eða taa og fleiri frávik (augnsmæð, óvenju lítill neðri kjálki, kviðveggisrof, bjúgur og frávik í rifbeinum).

Þegar azasítidín var gefið karlkyns músum fyrir mökun við kvenkyns mýs sem ekki höfðu fengið lyfið dró úr frjósemi og afkvæmi dóu á síðari fósturvísaskeiðum og eftir fæðingu. Meðferð á karlkyns rottum olli minni þyngd eistna og eistnalyppa, minnkuðu sáðfrumumagni, lægri meðgöngutíðni, fjölgun afbrigðilegra fósturvísa og dauða fleiri fósturvísa hjá kvendýrum eftir mökun (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Kroskarmellósanatríum (E468)

Magnesíumsterat (E572)

Mannítól (E421)

Kísilrunninn örkristallaður sellulósi (E460, E551)

Onureg 200 mg töfluhúð

Opadry II bleikt inniheldur:

Hýprómellósa (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Laktósaeinhýdrat
Pólýetýlenglýkól/makrógól (E1521)
Tríasetín (E1518)
Rautt járnnoxíð (E172)

Onureg 300 mg töfluhúð
Opadry II brúnt inniheldur:
Hýprómellósa (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Pólýetýlenglýkól/makrógól (E1521)
Tríasetín (E1518)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrimæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Filmuhúðuðu töflunum er pakkað í nælon (OPA) / pólývínýlklóríð (PVC) álpynnur með álpappír til að þrýsta í gegnum.

Pakkningastærð með 7 eða 14 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Onureg er frumuskemmandi lyf. Ef duft úr filmuhúðuðu töflunum kemst í snertingu við húð, skal tafarlaust hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef duftið kemst í snertingu við slímhúð, skal tafarlaust skola svæðið vandlega með vatni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur
azasítidín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af azasítidíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Ekki má kljúfa, mylja, leysa upp eða tryggja töflurnar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun skal vera í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1556/001 (Pakkning með 7 filmuhúðuðum töflum)
EU/1/21/1556/002 (Pakkning með 14 filmuhúðuðum töflum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onureg 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur
azasítidín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af azasítidíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Ekki má kljúfa, mylja, leysa upp eða tryggja töflurnar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun skal vera í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1556/003 (Pakkning með 7 filmuhúðuðum töflum)
EU/1/21/1556/004 (Pakkning með 14 filmuhúðuðum töflum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onureg 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Onureg 200 mg töflur
azasítidín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Onureg 300 mg töflur
azasítidín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur
azasitidín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onureg og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onureg
3. Hvernig nota á Onureg
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onureg
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onureg og við hverju það er notað

Upplýsingar um Onureg

Onureg er krabbameinslyf sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnd eru andmetabólítar. Onureg inniheldur virka efnið azasitidín.

Við hverju Onureg er notað

Onureg er notað til meðferðar hjá fullorðnum með brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML). Það er tegund krabbameins sem hefur áhrif á beinmerginn og getur valdið vandamálum við framleiðslu eðlilegra blóðkorna.

Onureg er notað til að halda sjúkdómnum í skefjum (viðhalda sjúkdómshléi, þegar sjúkdómurinn er ekki eins alvarlegur eða ekki virkur).

Verkun Onureg

Onureg verkar með því að koma í veg fyrir vöxt krabbameinsfrumna. Azasitidín, virka innihaldsefnið í Onureg, verkar með því að breyta því hvernig frumurnar fá genin til að starfa og hætta að starfa. Það dregur einnig úr nýmyndun erfðaefnis (RNA og DNA). Þessi verkun er talin geta hindrað vöxt krabbameinsfrumna þegar um hvítblæði er að ræða.

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur spurningar um hvernig Onureg verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Onureg

Ekki má taka Onureg

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir azasitidíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Blóðrannsóknir

Þú ferð í blóðrannsóknir áður en meðferð með Onureg er hafin og meðan á henni stendur til þess að ganga úr skugga um að þú sért með nægilegt magn af blóðkornum og til þess að ganga úr skugga um að lifur og nýru starfi rétt. Læknirinn ákveður hversu oft þú þarft að fara í blóðrannsókn.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhver þessara einkenna meðan á meðferð með Onureg stendur:

- mar eða blæðingu, sem getur verið vegna þess að of fáar blóðfrumur sem kallast „blóðflögur“ eru í blóðinu,
- hita, sem getur verið vegna sýkingar sem orsakast af því að of fá hvít blóðkorn eru í blóðinu, sem getur verið lífshættulegt,
- niðurgang, uppköst eða ógleði (flökurleiki).

Azacitidín getur valdið alvarlegri ónæmissvörun sem kallast aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum, gera hlé á meðferðinni með Onureg eða hætta henni til frambúðar. Læknirinn gæti ávísað öðrum lyfjum til þess að meðhöndla þessi einkenni.

Börn og unglingar

Onureg er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Onureg

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Onureg getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Onureg.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Karlmennt mega ekki geta börn meðan þeir fá meðferð með Onureg.

Meðganga

Þú mátt ekki taka Onureg á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað barnið. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.

Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Onureg og í 6 mánuði eftir að meðferð með Onureg lýkur. Karlar þurfa að nota örugga getnaðarvörn á meðan þeir taka Onureg og í 3 mánuði eftir að meðferð með Onureg lýkur.

Læknirinn ræðir við þig um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur Onureg, þar sem það getur haft skaðleg áhrif á barnið.

Frjósemi

Onureg getur haft áhrif á getu þína til að eignast barn. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar það.

Akstur og notkun véla eða verkfæra

Þú gætir fundið fyrir þreytu, slappleika eða átt í erfiðleikum við einbeitingu. Ef þetta á við um þig eða ef þú finnur fyrir öðrum aukaverkunum skaltu ekki aka eða nota vélar eða verkfæri.

Onureg inniheldur laktósa

Onureg inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Onureg inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Onureg

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er 300 mg til inntöku einu sinni á dag.
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn í 200 mg einu sinni á dag.

Onureg er gefið í 28 daga meðferðarlotum.

- Þú tekur Onureg daglega fyrstu 14 dagana í hverri 28 daga lotu.
- Í kjölfarið kemur 14 daga meðferðarlaust tímabil út lotuna.

Læknirinn segir þér hvaða skammt af Onureg þú átt að taka. Læknirinn gæti ákveðið að:

- framlengja meðferðina fram yfir dagana 14 í hverri meðferðarlotu
- minnka skammtinn eða stöðva meðferðina tímabundið
- stytta meðferðina í 7 daga.

Taktu Onureg alltaf samkvæmt ávísun læknisins.

Læknirinn mun gefa þér annað lyf sem hjálpar til við að draga úr ógleði og uppköstum. Þú tekur það 30 mínútum fyrir hverja Onureg töflu, í fyrstu og annarri meðferðarlotunni. Læknirinn segir þér að taka það í lengri tíma ef þú þarft á því að halda.

Taka lyfsins

- Taktu Onureg einu sinni á dag, á sama tíma á hverjum degi.
- Gleypu töflurnar heilar með fullu glasi af vatni.
- Til að tryggja að þú fáið réttan skammt skaltu ekki brjóta, mylja, leysa upp eða tyggja töflurnar.
- Þú mátt taka lyfið með eða á milli máltíða.

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið töflu, skaltu ekki taka annan skammt þann daginn. Í staðinn skaltu bíða til næsta dags og taka þá næsta áætlaða skammt. Ekki taka tvo skammta á sama degi.

Ef duft úr brotinni töflu snertir húðina, skaltu tafarlaust hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef duftið kemst í augu, nef eða munn, skaltu skola svæðið vandlega með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur af Onureg en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um, skaltu hafa samband við lækinn eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkinguna og þennan fylgiseðil með þér ef mögulegt er.

Ef gleymist að taka Onureg

Ef þú gleymir að taka Onureg á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því á sama degi og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymist hefur að taka eða kastað hefur verið upp.

Ef hætt er að taka Onureg

Ekki hætta að taka Onureg nema læknirinn hafi gefið þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhver þessara einkenna meðan á meðferð með Onureg stendur:

- mar eða blæðingu, sem getur verið vegna þess að of fáar blóðfrumur sem kallast „blóðflögur“ eru í blóðinu.
- hita, sem getur verið vegna sýkingar sem orsakast af því að of fá hvít blóðkorn eru í blóðinu, sem getur verið lífshættulegt.
- niðurgang, uppköst eða ógleði (flökurleiki).

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hægðatregða
- verkur í maga
- sýkingar í nefi, skútum og hálsi
- sýking í lungum
- þreyta eða slappleiki
- lystarleysi
- verkur í ýmsum líkamshlutum, allt frá stingandi sársauka að vægum verk
- stífleiki í liðum
- bakverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensa
- sýking í þvaggfærum
- heymæði
- kvíði
- þyngdartap.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Alvarleg ónæmissvörun (aðgreiningarheilkenni) sem getur valdið hita, hósta, öndunarerfiðleikum, útbrotum, minnkuðu þvagnagni, lágþrýstingi, þrota í hand- eða fótleggjum og hraðri þyngdaraukningu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Onureg

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onureg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er azasítidín. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur annaðhvort 200 mg eða 300 mg af azasítidíni.
- Önnur innihaldsefni eru kroskarmellósanatríum (E468), magnesíumsterat (E572), mannítól (E421) og kísilrunninn örkristallaður sellulósi (E460, E551).
- Húðin á 200 mg töflunum - Opadry II bleikt - inniheldur: hýprómellósa (E464), títantvíoxíð (E171) laktósaeinhýdrat, pólýetýlenglýkól/makrógól (E1521), tríasetín (E1518) og rautt járnnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „Onureg inniheldur natríum“.
- Húðin á 300 mg töflunum – Opadry II brúnt – inniheldur: hýprómellósa (E464), títantvíoxíð (E171) laktósaeinhýdrat, pólýetýlenglýkól/makrógól (E1521), tríasetín (E1518), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „Onureg inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Onureg og pakkingastærðir

Onureg 200 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga, merktar með „200“ á annarri hliðinni og „ONU“ á hinn hliðinni.

Onureg 300 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, sporöskjulaga, merktar með „300“ á annarri hliðinni og „ONU“ á hinn hliðinni.

Filmuhúðuðu töflunum er pakkað í álpynnupakkningar.

Hver pakking inniheldur 7 eða 14 filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.