

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg azacitidino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,61 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg azacitidino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5,42 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, ovali, plėvele dengta tabletė, 17,0 x 7,6 mm, kurios vienoje pusėje įspausta „200“, kitoje pusėje – „ONU“.

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės

Ruda, ovali, plėvele dengta tabletė, 19,0 x 9,0 mm, kurios vienoje pusėje įspausta „300“, kitoje pusėje – „ONU“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Onureg skirtas kaip palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML), kuriems po indukcinio gydymo su konsoliduotu gydymu ar be jo pasiekta visiška remisija (VR) arba visiška remisija su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu (VRn) ir kuriems nėra numatyta hematopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), įskaitant tuos, kurie nusprendžia toliau nesirinkti šios transplantacijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą Onureg ir jį stebėti galima tik prižiūrint gydytojui, kuris turi gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties.

Per pirmuosius 2 gydymo ciklus 30 minučių prieš kiekvieną Onureg dozę pacientams reikia paskirti vėmimą slopinančio vaistinio preparato. Profilaktinį vėmimą slopinančių vaistinių preparatų vartojimą galima praleisti po 2 ciklą, jeigu nebuvo pykinimo ir vėmimo (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg azacitidino per burną kartą per parą. Kiekvieną kartotinį ciklą sudaro 14 dienų gydymo laikotarpis, po kurio seka 14 dienų laikotarpis be gydymo (28 dienų gydymo ciklas).

Gydymą Onureg reikia tęsti tol, kol periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose bus stebima ne daugiau kaip 15 % blastų arba kol toksiškumas taps nepriimtinas (žr. dozės schemos modifikavimo rekomendacijas ligos atkryčio atveju).

Dėl ekspozicijos, dozių ir gydymo grafikų skirtumų Onureg negalima sukeisti su injekciniu azacitidinu. Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama patikrinti vaistinio preparato pavadinimą, dozę ir vartojimo būdą.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradedant gydymą reikia atlikti išsamų kraujo tyrimą. Pirmųjų 2 ciklą (56 dienų) metu taip pat rekomenduojama atlikti išsamų kraujo rodiklių stebėjimą kas antrą savaitę, po dozės koregavimo – kitus 2 ciklus kas antrą savaitę ir po to kas mėnesį, prieš pradedant tolesnius gydymo ciklus (žr. 4.4 skyrių).

Dozės vartojimo grafiko keitimas dėl ŪML ligos atkryčio

Ligos atkryčio atveju, esant 5 % – 15 % blastų periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose kartu su klinikiniu įvertinimu, reikėtų apsvarstyti galimybę pratęsti kartotinių 28 dienų ciklą dozavimo grafiką nuo 14 dienų iki 21 dienos. Dozės vartojimo laikotarpis neturi viršyti 21 dienos bet kurio 28 dienų laikotarpio metu. Onureg vartojimą reikia nutraukti, jei periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose stebima daugiau nei 15 % blastų, arba gydytojo nuožiūra.

Dozės koregavimas nepageidaujamų reakcijų atveju

Dozės koregavimo hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reakcijų atveju rekomendacijos grindžiamos klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Dozės koregavimas hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reakcijų atveju

Kriterijai*	Rekomenduojamas veiksmas
4 laipsnio neutropenija arba 3 laipsnio neutropenija su karščiavimu	<u>Pirmas pasireiškimas</u> - Laikinais nutraukti Onureg vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai neutrofilų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. - Taikyti palaikomąją priežiūrą, pavyzdžiui, granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GKSF), pagal klinikinės indikacijas (žr. 4.4 skyrių). <u>Pasikartojimas 2 cikluose iš eilės</u> - Laikinais nutraukti Onureg vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti sumažinta 200 mg doze, kai neutrofilų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. - Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. - Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Onureg vartojimą. - Taikyti palaikomąją priežiūrą, pavyzdžiui, GKSF, pagal klinikinės indikacijas (žr. 4.4 skyrių).
4 laipsnio trombocitopenija arba 3 laipsnio trombocitopenija su kraujavimu	<u>Pirmas pasireiškimas</u> - Laikinais nutraukti Onureg vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai trombocitų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. <u>Pasikartojimas 2 cikluose iš eilės</u> - Laikinais nutraukti Onureg vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti sumažinta 200 mg doze, kai trombocitų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. - Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. - Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Onureg vartojimą.
3 ar didesnio laipsnio pykinimas, vėmimas arba viduriavimas	- Laikinais nutraukti Onureg vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. - Taikyti palaikomąją priežiūrą, pvz., vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais, ir gydyti viduriavimą tik prasidėjus simptomams (žr. 4.4 skyrių). - Vėl pasikartojus reiškiniui, laikinais nutraukti vartojimą, kol jis nepasieks 1 ar mažesnio laipsnio, ir sumažinti dozę iki 200 mg. - Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. - Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Onureg vartojimą.

Kriterijai*	Rekomenduojamas veiksmas
Kiti 3 ar didesnio laipsnio nehematologiniai reiškiniai	• Laikinais nutraukti Onureg vartojimą ir teikti medicininę pagalbą pagal vietos rekomendacijas. Gydomo ciklą atnaujinti tą pačią dozę, kai toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. • Vėl pasikartojus toksiniam poveikiui, laikinais nutraukti Onureg vartojimą, kol jis nepasieks 1 ar mažesnio laipsnio, ir sumažinti dozę iki 200 mg. • Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. • Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Onureg vartojimą.

* 1 laipsnis yra lengvas, 2 laipsnis yra vidutinio sunkumo, 3 laipsnis yra sunkus, 4 laipsnis kelia pavojų gyvybei. Toksiškumo laipsniai nustatyti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijus, 4.3 versiją (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Praleistos ar pavėluotai pavartotos dozės

Jei buvo praleista Onureg dozė arba ji nebuvo suvartota įprastu laiku, dozę reikia vartoti kuo greičiau tą pačią dieną. Tada kitą numatytą dozę reikia vartoti kitą dieną įprastu laiku. Tą pačią dieną dviejų dozių vartoti negalima.

Jei dozė išvemiama, kitos dozės tą pačią dieną vartoti negalima. Vietoj to vėl vartoti dozę reikia įprastu laiku kitą dieną.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Onureg galima skirti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas, nekoreguojant pradinės dozės (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino (BIL) koncentracija $\leq$ viršutinė normos riba (VNR) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $>$ VNR, arba BIL koncentracija nuo 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodiklis), dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo (BIL koncentracija $> 1,5-3 \times$ VNR) ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (BIL koncentracija $> 3 \times$ VNR), reikia dažniau stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 1 lentelę).

Vaikų populiacija

Onureg saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Onureg skirtas vartoti per burną.

Onureg galima vartoti su maistu arba be jo. Tabletes reikia nuryti sveikas, užgeriant stikline vandens, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku. Jų negalima skaldyti, traiškyti, tirpinti ar kramtyti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujui

Gydymas Onureg gali būti susijęs su neutropenija, trombocitopenija ir febriline neutropenija (dažni žr. 4.8 skyriuje). Norint kontroliuoti hematologinį toksinį poveikį, gali reikėti laikinai nutraukti vartojimą, sumažinti dozę arba galutinai nutraukti Onureg vartojimą. Pacientams reikia patarti nedelsiant pranešti apie karščiavimo epizodus. Pacientams, kurių trombocitų skaičius yra mažas, reikia patarti pranešti apie ankstyvus kraujavimo požymius ar simptomus. Palaikomoji priežiūra, pvz., antibiotikais ir (arba) karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais infekcijos ir (arba) karščiavimo valdymui ir GKSF neutropenijos valdymui turi būti taikoma remiantis individualia paciento būkle, atsaku į gydymą ir galiojančiomis klinikinėmis gairėmis (žr. 4.2 skyriaus 1 lentelę).

Prieš pradedant gydymą reikia atlikti išsamų kraujo tyrimą. Pirmųjų 2 ciklų (56 dienų) metu taip pat rekomenduojama atlikti išsamų kraujo rodiklių stebėjimą kas antrą savaitę, po dozės koregavimo – kitus 2 ciklus kas antrą savaitę ir po to kas mėnesį, prieš pradedant tolesnius gydymo ciklus.

Pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo (BIL koncentracija $> 1,5\text{--}3 \times \text{VNR}$) ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (BIL koncentracija $> 3 \times \text{VNR}$), reikia dažniau stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Diferenciacijos sindromas

Buvo pranešimų apie diferenciacijos sindromą (taip pat žinomo kaip retinoinės rūgšties sindromas) pasireišimo atvejus pacientams, geriantiems per burną vartojamą azacitidiną. Diferenciacijos sindromas gali būti mirtinas, o simptomai ir klinikiniai požymiai apima kvėpavimo sutrikimą (respiracinį distresą), plaučių infiltratus, karščiavimą, išbėrimą, plaučių edemą, periferinę edemą, greitą svorio augimą, skystį pleuros ertmėje, skystį perikardo ertmėje, hipotenziją ir inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Vos pasireiškus simptomams ar požymiams, leidžiantiems įtarti diferenciacijos sindromą, reikia apsvarstyti gydymą didelėmis į veną leidžiamų kortikosteroidų dozėmis ir hemodinamikos stebėjimą. Reikia apsvarstyti laikinai nutraukti per burną vartojamo azacitidino skyrimą, kol simptomai išnyks, o gydymą atnaujinus laikytis atsargumo priemonių.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Toksinis poveikis virškinimo traktui buvo dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Onureg (žr. 4.8 skyrių). Pirmųjų 2 Onureg gydymo ciklų metu pacientams reikia profilaktiškai skirti vėmimą slopinantį gydymą (žr. 4.2 skyrių). Viduriavimas turi būti nedelsiant gydomas vos tik pasireiškus simptomams. Norint kontroliuoti toksinį poveikį virškinimo traktui, gali reikėti laikinai nutraukti vartojimą, sumažinti dozę arba galutinai nutraukti Onureg vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius (žr. 4.6 skyrių).

Laktozės netoleravimas

Onureg tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių klinikinių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su azacitidinu neatlikta.

Vartojant kartu su kitais antineoplastiniais vaistiniais preparatais, rekomenduojama būti atsargiems ir stebėti pacientą, nes negalima atmesti antagonistinio, papildomo ar sinerginio farmakodinaminio poveikio. Šis poveikis gali priklausyti nuo dozės, vartojimo sekos ir grafiko.

Vartojant protonų siurblio inhibitorių (omeprazolą), poveikis Onureg ekspozicijai buvo minimalus. Todėl, kai Onureg skiriamas kartu su protonų siurblio inhibitoriais ar kitais pH modifikatoriais, dozės koreguoti nereikia.

In vitro atliktas azacitidino ir žmogaus kepenų frakcijų tyrimas parodė, kad azacitidinas nemetabolizuojamas citochromo P450 izoformų (CYP). Todėl sąveika su CYP induktoriais ar inhibitoriais laikoma mažai tikėtina (žr. 5.2 skyrių).

Klinikiniu požiūriu reikšmingas citochromo P450 substratų metabolizmą slopinantis ar sužadinantis azacitidino poveikis nėra tikėtinas (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniu požiūriu reikšmingos tarpusavio vaistinių preparatų sąveikos nesitikima, kai Onureg skiriamas kartu su P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters*, OAT) OAT1 ir OAT3, organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 ir OATP1B3 arba organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporter*, OCT) OCT2 substratais.

Azacitidinas nėra P-gp substratas, todėl nesitikima, kad jis sąveikaus su P-gp induktoriais ar inhibitoriais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius. Vyrams patariama neplanuoti apvaisinimo, kol bus taikomas gydymas, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie Onureg vartojimą nėštumo metu nėra. Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais ir veikimo mechanizmu, Onureg nerekomenduojama vartoti nėštumo metu (ypač pirmąjį trimestrą, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus) ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Kiekvienu individualiu atveju reikia pasverti gydymo naudą ir galimą riziką vaisiui. Jei pacientė ar paciento partnerė pastoja vartodama Onureg, ją reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar azacitidino ar jo metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Gydomo Onureg metu žindyti negalima, nes žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie azacitidino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatytas nepageidaujamas azacitidino poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Pacientams, norintiems susilaukti vaiko, reikia patarti pasikonsultuoti dėl vaisingumo ir kiaušialąsčių ar spermos užšaldymo prieš pradėdant gydymą Onureg.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Onureg gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant Onureg pasireiškė nuovargis. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas (64,8 %), vėmimas (59,7 %), viduriavimas (50,4 %), neutropenija (44,5 %), nuovargis / astenija (44,1 %)⁵, vidurių užkietėjimas (38,6 %), trombocitopenija (33,5 %), pilvo skausmas (21,6 %)⁴, kvėpavimo takų infekcija (17 %)², artralgija (13,6 %), sumažėjęs apetitas (12,7 %), febrilinė neutropenija (11,9 %), nugaros skausmas (11,9 %), leukopenija (10,6 %), galūnių skausmas (10,6 %) ir pneumonija (10,2 %)¹.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 16,1 % Onureg vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškiančios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra febrilinė neutropenija (6,8 %) ir pneumonija (5,1 %)¹.

Dėl nepageidaujamos reakcijos visam laikui Onureg vartojimą nutraukė 6,8 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių vaistinio preparato vartojimą reikėjo nutraukti visam laikui, buvo pykinimas (2,1 %), viduriavimas (1,7 %) ir vėmimas (1,3 %).

Dozės vartojimas dėl nepageidaujamos reakcijos buvo laikinai nutrauktas 36,4 % pacientų, vartojusių Onureg. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, buvo neutropenija (19,9 %), trombocitopenija (8,5 %), pykinimas (5,5 %), viduriavimas (4,2 %), vėmimas (3,8 %), pneumonija (3,4 %)¹, leukopenija (2,5 %), febrilinė neutropenija (2,1 %) ir pilvo skausmas (2,1 %)⁴.

Dėl nepageidaujamos reakcijos dozė buvo sumažinta 14 % pacientų, vartojusių Onureg. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo neutropenija (5,5 %), viduriavimas (3,4 %), trombocitopenija (1,7 %) ir pykinimas (1,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta Onureg klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato registracijos, dažnio kategorija. Iš viso pagrindiniame III fazės tyrime Onureg vartojo 236 pacientai. Onureg vartojusioje grupėje gydymo trukmės mediana buvo 11,6 mėnesio (diapazonas: 0,5-74,3 mėnesio).

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje toliau pateikiamos pagal didžiausią stebėtą dažnį.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), nustatytos ŪML sergantiems pacientams, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas Onureg

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių ^a dažnis
Infekcijos ir infestacijos	<u>Labai dažnas</u> Pneumonija^{1,6} Kvėpavimo takų infekcija² <u>Dažnas</u> Sepsis Gripas Šlapimo takų infekcija³ Bronchitas Rinitas <u>Nedažnas</u> Neutropeninis sepsis
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<u>Dažnis nežinomas</u> Diferenciacijos sindromas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Neutropenija Trombocitopenija⁶ Febrilinė neutropenija⁶ Leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Nerimas
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Pykinimas Vėmimas Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas⁴
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Artralgija Nugaros skausmas Galūnių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Labai dažnas</u> Nuovargis / astenija⁵
Tyrimai	<u>Dažnas</u> Svorio sumažėjimas

^a Visi NR, kai bent 5,0 % pacientų yra Onureg grupėje, ir pasireiškiantys bent 2,0 % dažniau nei placebo grupėje.

¹ Grupinis terminas apima pneumoniją, bronchopulmoninę aspergiliozę, plaučių infekciją, *Pneumocystis jirovecii* pneumoniją, netipinę pneumoniją, bakterinę pneumoniją ir grybelinę pneumoniją.

² Grupinis terminas apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kvėpavimo takų infekciją ir virusinę kvėpavimo takų infekciją.

³ Grupinis terminas apima šlapimo takų infekciją, šlapimo takų bakterinę infekciją, *Escherichia* šlapimo takų infekciją ir cistitą.

⁴ Grupinis terminas apima pilvo skausmą, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilvo srityje ir virškinimo trakto skausmą.

⁵ Grupinis terminas apima nuovargį ir asteniją.

⁶ Nepageidaujamos reakcijos, kai bent viena jų buvo laikoma pavojinga gyvybei (jei reakcijos baigtis buvo mirtis, ji įtraukta į mirties atvejus).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toksinis poveikis kraujui

Nauja arba sunkėjanti 3 ar didesnio laipsnio neutropenija (41,1 %), trombocitopenija (22,5 %) arba febrilinė neutropenija (11,4 %) buvo dažnai nustatomos nepageidaujamos reakcijos Onureg gydytiems pacientams. Pirmasis 3 ar 4 laipsnio neutropenijos, trombocitopenijos ar febrilinės neutropenijos atvejis per pirmuosius 2 ciklus pasireiškė atitinkamai 19,9 %, 10,6 % ir 1,7 % pacientų, gydytų Onureg (žr. 4.2 skyriuje).

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Toksinis poveikis virškinimo traktui buvo dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Onureg. Pykinimas (64,8 %), vėmimas (59,7 %) ir viduriavimas (50,4 %) buvo nustatytas pacientams, gydytiems Onureg. 3 ar didesnio laipsnio viduriavimas pasireiškė 5,1 % pacientų, o 3 ar didesnio laipsnio vėmimas ir pykinimas – atitinkamai 3,0 % ir 2,5 % pacientų, gydytų Onureg. Pirmasis 3 ar 4 laipsnio pykinimo, vėmimo ar viduriavimo atvejis per pirmuosius 2 ciklus pasireiškė atitinkamai 1,7 %, 3,0 % ir 1,3 % pacientų, gydytų Onureg (žr. 4.2 skyriuje).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, kad kraujo ląstelių skaičius būtų tinkamas, ir pagal vietines rekomendacijas taikyti palaikomąjį gydymą, jei to prireiktų. Specifinis priešnuodis perdozavus Onureg nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, antimetabolitai, pirimidino analogai, ATC kodas – L01BC07.

Veikimo mechanizmas

Azacitidinas yra DNR metiltransferazės inhibitorius ir epigenetinis modifikatorius. Azacitidinas inkorporuojamas į DNR ir RNR po pasisavinimo ląstelėje ir fermentinės biotransformacijos į nukleotidų trifosfatus. Azacitidinas, inkorporuotas į ŪML ląstelių DNR, modifikavo epigenetinius kelius per DNR metiltransferazių slopinimą ir DNR metilinimo mažinimą. Šie procesai lėmė genų ekspresijos pasikeitimus, įskaitant pakartotinę tumorą supresiją reguliuojančių genų ekspresiją, imuninius kelius, ląstelių ciklą ir ląstelių diferenciaciją. Azacitidinas, inkorporuotas į ŪML ląstelių RNR, slopino RNR metiltransferazę, silpnino RNR metilinimą, sumažino RNR stabilumą ir baltymų sintezę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Onureg veiksmingumas ir saugumas tirti daugiacentriame, placebo kontroliuojamame, III fazės tyrime QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), taikant dvigubai koduotą, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių modelį, kuriuo buvo lyginami Onureg ir placebo kaip palaikomasis gydymas ŪML sergantiems pacientams. Buvo įtraukti pacientai, sergantys *de novo* ŪML, antrine ŪML dėl anksčiau diagnozuoto mielodisplazinio sindromo (MDS) arba lėtinės mielomonocitinės leukemijos (LMML); pacientai buvo ≥ 55 metų ir pasiekę pirmąją visišką remisiją (VR) arba visišką remisiją su nevisišku

kraujo sudėties atsikūrimu (VRn) per 4 mėnesius (+/- 7 dienos) po intensyvios indukcinės chemoterapijos su konsoliduotu gydymu arba be jo. Pacientai atrankos metu buvo laikomi netinkamais HKLT, tarp jų buvo ir pacientai, kurie neturėjo transplantacijos donoro arba nusprendė toliau nesirinkti HKLT.

Abiejų gydymo grupių pacientams buvo skiriama tyrėjo nuožiūra geriausia reikiama palaikomoji priežiūra. Geriausią palaikomąją priežiūrą sudarė (bet neapsiribojo) gydymas eritrocitų (angl. *red blood cell*, RBC) transfuzijomis, trombocitų transfuzijomis, gydymas eritropoezę stimuliuojančiais vaistiniaisiais preparatais, antibiotikais, priešvirusiniais ir (arba) priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais, GKSF, vėmimą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais ir palaikomoji mityba.

Pacientams, kuriems po intensyvaus indukcinio gydymo su konsolidacija ar be jos buvo pasiekta VR / VRn, buvo skiriama Onureg 300 mg (N = 236) arba placebo (N = 233) kartą per parą kiekvieno 28 dienų ciklo 1-14 dienomis. Ligos atkryčio atveju (5 % – 15 % blastų periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose), dozės skyrimo schema gydytojo nuožiūra buvo pratęsiama iki 21 dienos pakartotinių 28 dienų gydymo ciklų metu. Gydymas tęsėsi iki ligos progresavimo (jei periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose buvo stebima daugiau kaip 15 % blastų) arba iki nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Iš viso į Onureg ir placebo grupes santykiu 1:1 atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 472 pacientai. Tarp gydymo grupių buvo balansas pagal ŪML pacientų populiacijos demografines ir ligos charakteristikas pradinio įvertinimo metu, kaip parodyta 3 lentelėje. Onureg vartojusios grupės gydymo trukmės mediana buvo 11,6 mėnesio (diapazonas: 0,5-74,3 mėnesio), o placebo grupėje – 5,7 mėnesio (diapazonas: 0,7-68,5 mėnesio). Iš viso 51 pacientui (21 %), vartojusiam Onureg ir 40 pacientų (17 %), vartojusiems placebo, 300 mg per parą dozės vartojimas buvo pailgintas iki 21 dienos dėl ŪML atkryčio.

Iš 469 III fazės tyrimo pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas, 61 % (285/469) buvo 65 metų ar vyresni, o 11 % (51/469) buvo 75 metų ar vyresni. Tarp šių ir jaunesnių pacientų bendro Onureg saugumo ar veiksmingumo skirtumų nepastebėta.

3 lentelė. Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos pradinio įvertinimo metu tyrime CC-486-AML-001

Parametras	Onureg (N = 238)	Placebas (N = 234)
Amžius (metai)		
Mediana (min., maks.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Amžiaus kategorija, n (%)		
< 65 metai	66 (27,7)	68 (29,1)
nuo ≥ 65 metų iki < 75 metų	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 metai	28 (11,8)	24 (10,3)
Lytis, n (%)		
Vyr.	118 (49,6)	127 (54,3)
Mot.	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasė, n (%)		
Baltieji	216 (90,8)	197 (84,2)
Juodaodžiai arba afroamerikiečių	2 (0,8)	6 (2,6)
Azijiečių	6 (2,5)	20 (8,5)
Kita	12 (5,0)	11 (4,7)
Nerinkta arba nepranešta	2 (0,8)	0 (0)

Parametras	Onureg (N = 238)	Placebas (N = 234)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę, 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)
Citogenetinės rizikos būklė diagnozės metu, n (%)		
Vidutinė rizika ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Nepalanki rizika ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Pradinė ŪML klasifikacija, n (%)		
ŪML su pasikartojančiomis genetinėmis anomalijomis	39 (16,4)	46 (19,7)
ŪML su pokyčiais, susijusiais su mielodisplazija	49 (20,6)	42 (17,9)
Su gydymu susijusios mieloidinės neoplazmos	2 (0,8)	0 (0)
Kitaip neapibūdinta ŪML	148 (62,2)	145 (62,0)
Trūkstama	0 (0)	1 (0,4)
ŪML tipas, n (%)		
Pirminė (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Antrinė	25 (10,5)	18 (7,7)
MLL būklė atsitiktinės atrankos metu³, n (%)		
Neigiama	133 (55,9)	111 (47,4)
Teigiama	103 (43,3)	116 (49,6)
Trūkstama	2 (0,8)	7 (3,0)

ŪML = ūminė mielogeninė leukemija; MDS = mielodisplazinis sindromas; LMML = lėtinė mielomonocitinė leukemija; ECOG = Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern cooperative oncology group*);

VR = morfologinė visiška remisija; VRn = morfologinė VR su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu.

¹ Tarpinė rizika buvo apibrėžta kaip normali citogenetika +8, t(9; 11) arba kita neapibrėžta.

² Nepalanki rizika buvo apibrėžta kaip kompleksinė (≥ 3 anomalijos): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 – ne t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) arba t(9;22). Tarpinės ir nepalankios rizikos apibūdinimo šaltinis: Nacionalinės išsamios vėžio tinklo klinikinės praktikos gairės ŪML onkologijos srityje (angl. *National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML*).

³ MLL būklė kaulų čiulpuose buvo matuojama atrankos laikotarpiu naudojant srauto citometrijos metodą, jautrumo lygis 0,1 %.

Daugumai pacientų po indukcinio gydymo buvo skirtas konsoliduotas gydymas tiek Onureg (78 %), tiek placebo (82 %) grupėse; po indukcinio gydymo daugiau nei 90 % šių pacientų kiekvienoje gydymo grupėje buvo skirti 1 arba 2 konsoliduoto gydymo ciklai (4 lentelė).

4 lentelė. Konsoliduotas gydymas tyrime CC-486-AML-001

Parametras	Onureg (N = 238)	Placebas (N = 234)
Po indukcinio gydymo buvo skirtas konsoliduotas gydymas		
Taip, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciklas, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 ciklai, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 ciklai, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
VR / VRn būklė atsitiktinės atrankos metu		
VR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
VRn, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ne VR / VRn ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Trūkstama, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

VR = visiška remisija; VRn = morfologinė VR su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu.

^a Šiems pacientams kaulų čiulpų blastų skaičius pradinio įvertinimo metu buvo mažesnis nei 5 % ir tiek neutrofilų skaičius (ANS, angl. *absolute neutrophil count*, [ANC]) < 1 x 10⁹, tiek trombocitai < 100 x 10⁹.

Onureg veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems ŪML, nustatytas pagal bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir išgyvenamumą be ligos atkryčio (IBLA, angl. *relapse-free survival* [RFS]).

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. CC-486-AML-001 veiksmingumo rezultatai (KG populiacija)

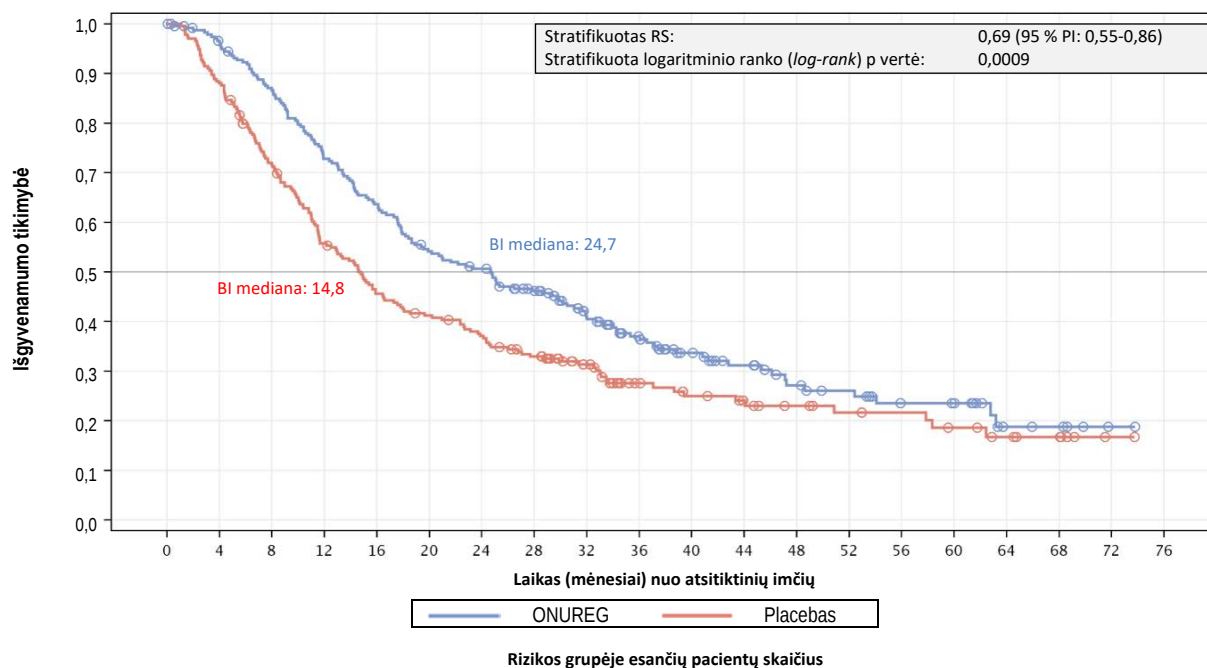
Vertinamosios baigtys	Onureg (N = 238)	Placebas (N = 234)
Bendras išgyvenamumas		
BI įvykiai, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
BI mediana, mėn. (95 % PI)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Rizikos santykis (95 % PI) p-vertė	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Išgyvenamumas be atkryčio		
Įvykiai, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
IBLA mediana, mėn. (95 % PI)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Rizikos santykis (95 % PI) p-vertė	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	
Laikas iki atkryčio		
Atkritusieji, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Laiko iki atkryčio mediana, mėn. (95 % PI)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Laikas iki gydymo nutraukimo		
Gydymas nutrauktas, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Laiko iki gydymo nutraukimo mediana, mėn. (95 % PI)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Gydymas nutrauktas – ligos atkrytis, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

PI = pasikliautinasis intervalas

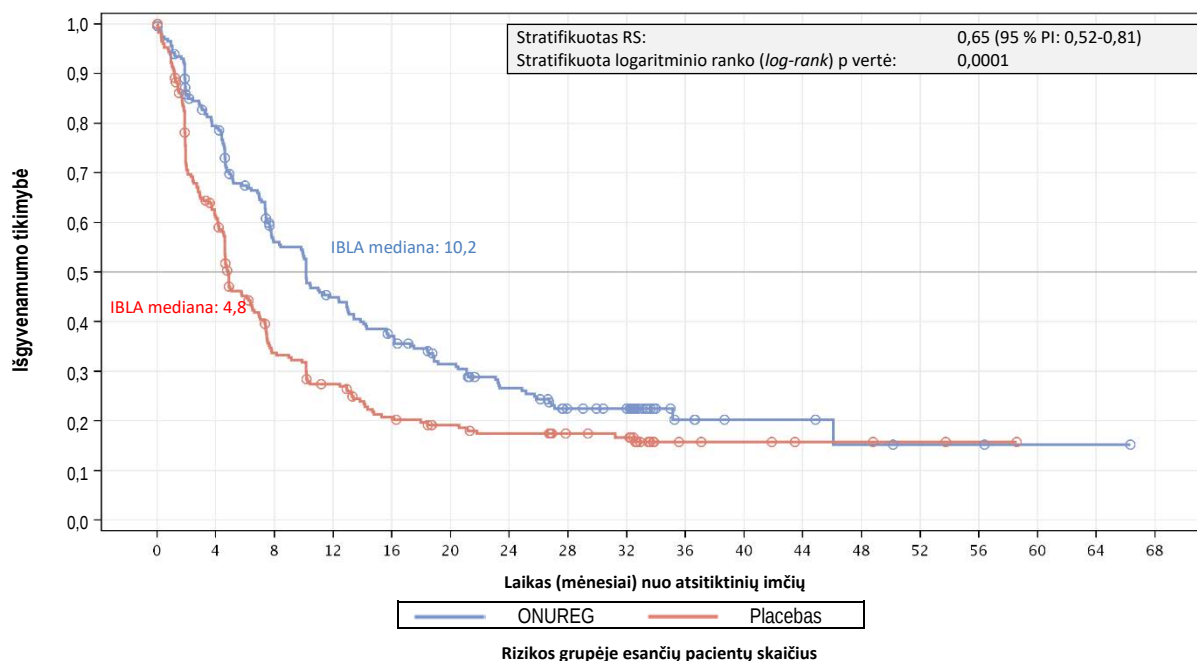
Iš anksto numatyta BI ir IBLA pogrupių analizė parodė tvarų gydymo Onureg veiksmingumą visuose demografiniuose ir su liga susijusiuose pogrupiuose, įskaitant citogenetinę riziką pradinio įvertinimo metu, anksčiau skirtų konsoliduoto gydymo ciklų skaičių ir VR / VRn būseną.

Kaplan-Meier kreivėse pavaizduoti BI (žr. 1 pav.) ir IBLA (žr. 2 pav.) rezultatai.

1 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivė: Onureg, plg. su placebo (KG populiacija)



2 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be atkryčio kreivė: Onureg, plg. su placebo (KG populiacija)



Pacientams, kuriems dėl ligos atkryčio 300 mg dozės vartojimas buvo pratęstas iki 21 dienos, vidutinis BI (Onureg – 22,8 mėn. ir placebo – 14,6 mėn.) ir vidutinis IBLA (Onureg – 7,4 mėn. ir placebo – 4,6 mėn.) buvo panašūs kaip bendruosiuose tyrimo rezultatuose.

Vartojant Onureg buvo stebėtas palankus gydymo poveikis bendrajam išgyvenamumui (BI), palyginti su placebo, ir pacientams, kuriems pasireiškė minimali liekamoji liga (MLL), ir pacientams, kuriems nebuvo nustatyta MLL. Gydymo įtaka BI buvo žymesnė pacientams, kuriems nustatyta MLL (RS = 0,69; 95 % PI: 0,51; 0,93), palyginti su pacientais, kuriems nebuvo nustatyta MLL (RS = 0,81; 95 % PI: 0,59; 1,12).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. Health related quality of life, HRQoL)

HRQoL buvo vertinama naudojant lėtinės ligos gydymo funkcinės būklės (angl. *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*, FACIT) nuovargio įvertinimo skalę ir penkių aspektų trijų lygių (angl. *Five dimensions three levels* (EQ-5D-3L)) sveikatos paslaugų indeksą (angl. *Health utility index*) bei vizualinių analogijų skalę (VAS). Tyrimo pradžioje pacientų nuovargio lygis buvo mažas ir HRQoL lygis buvo geras, bendrai panašus į panašaus amžiaus asmenų bendrosios populiacijos lygį. Toks HRQoL lygis išliko visą Onureg vartojimo laiką, palyginti su pradiniu įvertinimu ir su placebo. Nustatyta, kad tiek laikas iki aiškaus galutinio pablogėjimo, tiek kliniškai reikšmingą pablogėjimą patyrusių pacientų santykinė dalis Onureg ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs. Bendrai išvados rodo, kad HRQoL buvo panašus gydymo Onureg ir placebo grupėse, o kliniškai reikšmingo pablogėjimo laikui bėgant nebuvo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ekspozicija bendrai buvo tiesinė, su proporcingais nuo dozės priklausomais sisteminės ekspozicijos padidėjimais; buvo stebimas didelis kintamumas tarp tiriamųjų. Pavartojus per burną vienkartinę 300 mg dozę, geometrinio vidurkio (variacijos koeficientas [% CV]) C_{max} ir AUC reikšmės buvo atitinkamai 145,1 ng/ml (63,7) ir 241,6 ng h/ml (64,5). Daugkartinės dozės vartojant pagal rekomenduojamą dozavimo režimą vaistinio preparato susikaupimo nesukėlė. Azacitidino absorbcija buvo greita, T_{max} mediana buvo 1 valanda po dozės vartojimo. Vidutinis peroralinis biologinis prieinamumas, palyginti su leidimu po oda (s.c.), buvo maždaug 11 %.

Maisto įtaka

Maisto poveikis Onureg ekspozicijai buvo minimalus. Todėl Onureg galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

Pavartojus vaistinio preparato per burną, tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis 70 kg kūno svorio asmeniui buvo 12,6 l/kg. Azacitidino junginasis su plazmos baltymais buvo 6-12 %.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, manoma, kad azacitidino metabolizmas nėra reguliuojamas dalyvaujant citochromo P450 izofermentams (CYP). Vyksta azacitidino spontaninė hidrolizė ir deaminimas, kuriuose dalyvauja citidino deaminazė.

Eliminacija

Tariamojo klirensio rodiklio geometrinis vidurkis buvo 1 242 l/val., o pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis buvo maždaug 0,5 val. Suleidus į veną ^{14}C azacitidino 5-iems vėžiu sergantiems pacientams kumuliacinis išsiskyrimas su šlapimu buvo 85 % radioaktyviosios dozės. Per 3 dienas suleisto radioaktyvaus preparato išsiskyrimas su išmatomis buvo < 1 %. Vidutinis radioaktyvaus preparato išsiskyrimas su šlapimu suleidus ^{14}C -azacitidino po oda buvo 50 %. Nepakitusio su šlapimu pasišalinusio azacitidino kiekis, palyginti su doze, buvo mažesnis nei 2 %, suleidus po oda (s.c.) arba pavartojus per burną. Nebuvo išmatuota, kiek vaistinio preparato išsiskiria su išmatomis pavartojus per burną.

Farmakodinaminis poveikis

Epigenetinis reguliacinis azacitidino poveikis bendram DNR metilinimo kraujyje sumažėjimui išliko prailgintą laiką vartojant 300 mg paros dozę 14 dienų arba 21 dieną 28 dienų ciklo metu mieloidinio vėžio atvejais, įskaitant ŪML sergančius pacientus I/II fazės tyrime. Stebėta teigiama koreliacija tarp azacitidino ekspozicijos plazmoje ir DNR metilinimo lygio sumažinimo kraujyje farmakodinaminio poveikio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Atliekant 286 ŪML sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos (FK) analizę, amžius (46-93 metai) kliniškai reikšmingo poveikio Onureg FK neturėjo. Todėl, dėl paciento amžiaus Onureg dozės keisti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, atlikta nebuvo. Mažai tikėtina, kad kepenų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai paveiks FK, nes azacitidinas savaime hidrolizuojamas ir deamininamas veikiant citidino deaminazei. Analizuojant populiacijos FK nustatyta, kad AST aktyvumas (8-155 V/l), ALT aktyvumas (5-185 V/l) ir lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (BIL koncentracija $\leq$ VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR, arba BIL koncentracija $1-1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas) kliniškai reikšmingo poveikio azacitidino FK neturėjo. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (esant BIL koncentracijai $> 1,5 \times$ VNR ir bet kokiam AST aktyvumui) poveikis azacitidino FK nežinomas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Azacitidino FK buvo lyginama atliekant tyrimą su 6-iais vėžiu sergančiais pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (CLcr > 80 ml/min.), ir 6 pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr < 30 ml/min.), kasdien (1-5 dieną) suleidžiant po oda 75 mg/m² paros dozę. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas padidino azacitidino ekspoziciją maždaug 70 % po vienkartinio ir 41 % po daigkartinio suleidimo po oda. Šis ekspozicijos padidėjimas nebuvo susijęs su nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę po 300 mg Onureg dozės pavartojimo nustatyta, kad pacientų, sergančių lengvu (CLcr: nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (CLcr: nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ir sunkiu (CLcr: < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu, azacitidino plazmos AUC padidėjimas buvo atitinkamai 19 %, 25 % ir 38 %. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis Onureg buvo panašus kaip ir anksčiau nurodytame klinikiniame inkstų funkcijos sutrikimo tyrime, atliktame su injekciniu azacitidinu (AUC padidėjo ~ 40 %). Per burną vartojamo azacitidino ekspozicija (AUC) yra maždaug 75 % mažesnė, palyginti su ekspozicija, pasiekta suleidus po oda; todėl ekspozicijos padidėjimas maždaug 40 % pavartojus per burną laikomas vis dar saugiu ir toleruojamu. Todėl pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Onureg dozės keisti nerekomenduojama.

Rasė / etninė priklausomybė

Rasės / etninės priklausomybės poveikis Onureg FK nežinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

14 dienų trukmės toksinio poveikio šunimis skiriant vaistinį preparatą per burną tyrimo metu mirtingumas pasireiškė vartojant 8 mg/m² ir 16 mg/m² paros dozes. Maksimali toleruojama dozė (MTD) buvo 4 mg/m² per parą. Vartojant 1 ar visas dozes, buvo stebima pancitopenija, koreliuojanti su kaulų čiulpų hipoplazija, limfoidinio audinio išsekimu, liaukų / spindžių išsiplėtimu ir pavienių ląstelių nekroze plonosios bei storosios žarnos gleivinės kriptose ir (arba) centrilobuline kepenų ląstelių vakuolizacija. Skiriant MTD šie radiniai iš dalies arba visiškai išnyko po 3 savaičių. Pavartojus panašias azacitidino dozes parenteraliniai, graužikams, šunims ir beždžionėms buvo nustatytas

gaištamumas ir panašus toksinis poveikis organams taikiniams. Ikiklinikiniai azacitidino kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenys ypatingos rizikos žmonėms nerodo.

Azacitidinas sukelia tiek genų mutacijas, tiek chromosomų aberacijas bakterijų ir žinduolių ląstelių sistemose *in vitro*. Galimas azacitidino kancerogeniškumas buvo tiriamas su pelėmis ir žiurkėmis. Azacitidinas stimuliuo hematopoezinės sistemos navikus pelių patelėms po to, kai buvo leidžiamas į pilvaplovės ertmę po 3 kartus per savaitę 52 savaitių laikotarpį. 50 savaitių leidžiant azacitidiną į pilvaplovės ertmę, padažnėjo limforetikulinės sistemos, plaučių, pieno liaukų ir odos navikų atsiradimas. Su žiurkėmis atlikto tumorogeniškumo tyrimo metu nustatytas didesnis sėklidžių navikų atsiradimo dažnis.

Atlikus ankstyvojo embriotoksiškumo tyrimus su pelėmis, nustatytas 44 % intrauterinės embriono žūties dažnis (sustiprėjusi rezorbcija) po vienkartinės azacitidino intraperitoninės injekcijos organų formavimosi metu. Paskyrus azacitidino pelėms iki kietojo gomurio susiformavimo arba formavimosi metu, nustatytos smegenų formavimosi ydos. Žiurkėms azacitidinas nepageidaujamų reakcijų nesukėlė, jei jis buvo vartotas prieš implantaciją, tačiau vartotas organogenezės metu, sukėlė neabejotiną toksišką poveikį embrionui. Žiurkių vaisiaus formavimosi ydos, atsiradusios organogenezės metu, buvo: centrinės nervų sistemos (CNS) formavimosi ydos (eksencefalija arba encefalocelė), galūnių formavimosi ydos (mikromelija, šleivapėdystė, sindaktilija, oligodaktilija) ir kitos (mikroftalmija, mikrognatija, skrandžio nesuaugimas, edema ir šonkaulių formavimosi ydos).

Naudojus azacitidino pelių patinams iki poravimosi su negydytomis pelių patelėmis pradžios, stebėtas gebėjimo apvaisinti susilpnėjimas ir palikuonių žūtis vėlesnio embrioninio ir postnatalinio vystymosi laikotarpiu. Žiurkių patinams, gavusiems šio vaistinio preparato, sumažėjo sėklidžių ir antsėklidžių masė, sumažėjo spermatozoidų kiekis, apvaisintoms patelėms sumažėjo nėštumų dažnis, padaugėjo embriono formavimosi ydų atvejų, daugėjo persileidimo atvejų (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės sudėtis

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E572)
Manitolis (E421)
Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (E460, E551)

Onureg 200 mg tabletės plėvelė

Opadry II rausvasis, kuriame yra:
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Polietilenglikolis / makrogoliai (E1521)
Triacetinas (E1518)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Onureg 300 mg tabletės dangalas

Opadry II rudasis, kuriame yra:
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Polietilenglikolis / makrogoliai (E1521)
Triacetinas (E1518)

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Plėvele dengtos tabletės supakuotos į nailono (OPA) / polivinilchlorido (PVC) aliuminio lizdines plokšteles su išstumiama aliuminio folija.

Pakuotės dydis: 7 arba 14 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Onureg yra citotoksinis vaistinis preparatas. Jei plėvele dengtų tablečių milteliai susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jei miltelių patenka ant gleivinių, tą sritį reikia kruopščiai nuplauti vandeniu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. birželio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės
azacitidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Tablečių nelaužyti, netraiškyti, netirpinti ir nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: elgtis atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1556/001 (pakuotės dydis: 7 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/21/1556/002 (pakuotės dydis: 14 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onureg 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės
azacitidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Tablečių nelaužyti, netraiškyti, netirpinti ir nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: elgtis atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1556/003 (pakuotės dydis: 7 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/21/1556/004 (pakuotės dydis: 14 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Onureg 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onureg 200 mg tabletės
azacitidinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onureg 300 mg tabletės
azacitidinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės azacitidinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Onureg ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Onureg
3. Kaip vartoti Onureg
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Onureg
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Onureg ir kam jis vartojamas

Kas yra Onureg

Onureg yra vaistas nuo vėžio, kuris priklauso metabolitus veikiančių vaistų grupei. Onureg sudėtyje yra veikliosios medžiagos azacitidino.

Kam vartojamas Onureg

Onureg vartojamas suaugusiųjų, sergančių ūmine mieloidine leukemija (ŪML), gydymui. Tai yra vėžio forma, veikianti kaulų čiulpus ir galinti sukelti sutrikimų gaminant normalias kraujo ląsteles.

Onureg vartojamas ligai kontroliuoti (remisijai, kai liga yra ne tokia sunki arba neaktyvi).

Kaip Onureg veikia

Onureg veikia trukdydamas vėžinėms ląstelėms augti. Veiklioji Onureg medžiaga azacitidinas veikia keisdamas ląstelės genų įjungimo ir išjungimo būdus. Tai taip pat sumažina naujos genetinės medžiagos (RNR ir DNR) gamybą. Manoma, kad šis poveikis blokuoja vėžio ląstelių augimą sergant leukemija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip Onureg veikia arba kodėl Jums buvo išrašytas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Onureg

Onureg vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija azacitidinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujo tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Onureg ir gydymo Onureg metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti, ar turite pakankamai kraujo ląstelių ir ar Jūsų kepenys ir inkstai veikia tinkamai. Gydytojas nuspręs, kaip dažnai jums bus atliekami kraujo tyrimai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu gydymo Onureg metu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

- mėlynės ar kraujavimas – tai gali būti dėl sumažėjusio kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus;
- karščiavimas – gali atsirasti dėl infekcijos todėl, kad kraujyje sumažėja leukocitų skaičius; tai gali būti pavojinga gyvybei;
- viduriavimas, vėmimas arba pykinimas.

Azacitidinas gali sukelti sunkią imuninę reakciją, vadinamą diferenciacijos sindromu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visiškai nutraukti gydymą Onureg. Gydytojas gali paskirti kitus vaistus, kurie padėtų valdyti šiuos simptomus (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Onureg“).

Vaikams ir paaugliams

Onureg nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Onureg

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Taip reikia elgtis todėl, kad Onureg gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Onureg veikimui.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Kol bus gydomi Onureg, vyrai neturėtų planuoti apvaisinimo.

Nėštumas

Nevartokite Onureg nėštumo metu, nes jis gali pakenkti kūdikiui. Jei gydymo metu pastojote, nedelsdama praneškite gydytojui.

Kontracepcija

Jeigu esate vaisinga moteris, Onureg vartojimo metu ir 6 mėnesius nustojusios vartoti Onureg, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Onureg vartojimo metu ir 3 mėnesius nustoję vartoti Onureg.

Gydytojas aptars su Jumis tinkamiausią kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežindykite, kol vartojate Onureg, nes vaistas gali pakenkti Jūsų vaikui (žr. 2 skyrių „Onureg vartoti draudžiama“).

Vaisingumas

Onureg gali veikti Jūsų galėjimą susilaukti kūdikio. Pasitarkite su gydytoju prieš jį vartodami.

Vairavimas ir mechanizmų ar įrankių valdymas

Galite jaustis pavargę, nusilpę arba gali būti sunku susikaupti. Jei taip atsitiktų Jums arba pasireikštų kitas šalutinis poveikis, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų ar įrankių.

Onureg sudėtyje yra laktozės

Onureg sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Onureg sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Onureg

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kiek vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 300 mg azacitidino, vartojama per burną kartą per parą.
- Gydytojas gali sumažinti dozę iki 200 mg vieną kartą per parą, jei pasireiškia nepageidaujamos reakcijos.

Onureg skiriamas 28 dienų gydymo ciklais.

- Onureg vartojamas kiekvieną dieną pirmąsias 14 kiekvieno 28 dienų ciklo dienų.
- Po to likusio ciklo dalyje bus 14 dienų laikotarpis be gydymo.

Gydytojas Jums pasakys, kokią Onureg dozę vartoti. Gydytojas gali nuspręsti:

- prailginti gydymo laiką virš 14 dienų kiekvieno gydymo ciklo metu;
- sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą;
- sutrumpinti gydymą iki 7 dienų.

Visada vartokite Onureg taip, kaip nurodė gydytojas.

Gydytojas Jums paskirs vaistą, kuris padeda sumažinti pykinimą ir vėmimą. Pirmojo ir antrojo gydymo ciklo metu jį vartokite 30 minučių prieš kiekvieną Onureg tabletę. Jei reikės, gydytojas lieps jį vartoti ilgiau.

Šio vaisto vartojimas

- Vartokite Onureg kartą per parą – kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.
- Nurykite sveikas tabletes, užgerdami stikline vandens.
- Kad įsitikintumėte, jog suvartojote reikiamą dozę, tablečių nelaužykite, netraiškykite, netirpinkite ir nekramtykite.
- Vaistą galite vartoti su maistu arba tarp valgių.

Jei išgėrę tabletę vemiate, tą pačią dieną negerkite kitos dozės. Vietoj to palaukite kitos dienos ir tada vartokite kitą dozę paskirtu laiku. Nevartokite dviejų dozių tą pačią dieną.

Jei suskaidytos tabletės milteliai paliečia odą, nedelsdami ją kruopščiai nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei miltelių patenka į akis, nosį ar burną, kruopščiai nuplaukite tą vietą vandeniu.

Ką daryti pavartojus per didelę Onureg dozę?

Jei suvartojote daugiau tablečių nei turėtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaistų pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Onureg

Pamiršus pavartoti Onureg įprastu laiku, išgerkite įprastą dozę, kai tik prisiminsite tą pačią dieną, o kitą dozę gerkite įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą ar išvemtą tabletę.

Nustojus vartoti Onureg

Nenustokite vartoti Onureg, nebent taip liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu gydymo Onureg metu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mėlynės ar kraujavimas – tai gali būti dėl sumažėjusio kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus;
- karščiavimas – gali atsirasti dėl infekcijos todėl, kad kraujyje sumažėja leukocitų kiekis; tai gali būti pavojinga gyvybei;
- viduriavimas, vėmimas arba pykinimas.

Kitas šalutinis poveikis apima:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vidurių užkietėjimas;
- pilvo skausmas;
- nosies, sinusų ir gerklės infekcijos;
- plaučių infekcija;
- nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- apetito sumažėjimas;
- skausmas skirtingose kūno dalyse – gali būti nuo aštraus skausmo iki buko skausmo;
- sustingę sąnariai;
- nugaros skausmas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsis) – tai gali būti dėl mažo baltųjų kūnelių kiekio Jūsų kraujyje;
- gripas;
- šlapimo takų infekcija;
- šienligė;
- nerimas;
- svorio netekimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Sunki imuninė reakcija (diferenciacijos sindromas), galinti sukelti karščiavimą, kosulį, pasunkėjusį kvėpavimą, išbėrimą, sumažėjusį šlapimo kiekį, žemą kraujospūdį (hipotenziją), rankų ar kojų patinimą ir greitą svorio augimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Onureg

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Onureg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra azacitidinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg arba 300 mg azacitidino.
- Pagalbinės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E572), manitolis (E421) ir silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (E460, E551).
- 200 mg tabletės plėvelės – Opadry II rausvojo sudėtyje yra: hipromeliozės (E464), titano dioksido (E171), laktozės monohidrato, polietilenglikolio / makrogolių (E1521), triacetino (E1518) ir raudonojo geležies oksido (E172). Žr. 2 skyrių, „Onureg sudėtyje yra laktozės ir natrio“.
- 300 mg tabletės plėvelės – Opadry II rudojo sudėtyje yra: hipromeliozės (E464), titano dioksido (E171) laktozės monohidrato, polietilenglikolio / makrogolių (E1521), triacetino (E1518), raudonojo geležies oksido (E172), geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172). Žr. 2 skyrių, „Onureg sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Onureg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Onureg 200 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos ir ovalios formos, vienoje jų pusėje įspausta „200“, kitoje pusėje – „ONU“.

Onureg 300 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rudos ir ovalios formos, vienoje jų pusėje įspausta „300“, kitoje pusėje – „ONU“.

Tabletės supakuotos į aliuminio folijos lizdines plokšteles.

Kiekvienoje pakuotėje yra 7 arba 14 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>.