

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg azacitidine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 3.61 mg lactose (bħala lactose monohydrate).

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg azacitidine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 5.42 mg lactose (bħala lactose monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita

Pillola roża, ovali miksija b'rita, ta' daqs 17.0x7.6 mm, imnaqqxa b'"200" fuq naħa waħda u "ONU" fuq in-naħa l-oħra.

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita

Pillola kannella, ovali miksija b'rita, ta' daqs 19.0x9.0 mm, imnaqqxa b'"300" fuq naħa waħda u "ONU" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Onureg huwa indikat bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti adulti b'lewkimja majelojda akuta (AML - acute myeloid leukaemia) li kisbu remissjoni sħiħa (CR - complete remission) jew remissjoni sħiħa b'irkupru mhux komplut tal-għadd tad-demm (CRi - complete remission with incomplete blood count recovery) wara terapija ta' induzzjoni bi trattament ta' konsolidazzjoni jew mingħajru u li mhumiex kandidati għal, inkluż dawk li jagħzlu li ma jipproċedux għal, trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetici (HSCT - hematopoietic stem cell transplantation).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Onureg għandu jinbeda u jkun immonitorjat taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'antiemetiku 30 minuta qabel kull doża ta' Onureg għall-ewwel 2 ċikli tat-trattament. Il-profilassi antiemetika tista' ma tingħatax wara 2 ċikli, jekk ma kienx hemm nawsja u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 300 mg azacitidine li jingħata mill-ħalq darba kuljum. Kull ċiklu ripetut jikkonsisti f'perjodu ta' trattament ta' 14-il jum segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 14-il jum (ċiklu ta' trattament ta' 28 jum).

It-trattament b'Onureg għandu jitkompla sakemm ma jiġux osservati aktar minn 15% blasts fid-demmi periferali jew fil-mudullun jew sa ma sseħħ tossicità inaċċettabbli (ara l-gwida għall-modifika tal-iskeda tad-doża jekk il-marda tirkadi).

Onureg m'għandux jintuża minflok azacitidine injettabbli minħabba differenzi fl-espożizzjoni, fid-doża u fl-iskeda tat-trattament. Huwa rrakkomandat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa jivverifikaw l-isem tal-prodott mediċinali, id-doża u mnejn jingħata.

Testijiet tal-laboratorju

Għandu jitwettaq għadd komplut tad-demmi qabel ma tinbeda t-terapija. Huwa rrakkomandat ukoll il-monitoraġġ komplut tal-għadd tad-demmi ġimgha iva u ġimgha le għall-ewwel 2 ċikli (56 jum), ġimgha iva u ġimgha le għaż-2 ċikli wara aġġustament fid-doża, u kull xahar minn hemm 'il quddiem, qabel il-bidu ta' ċikli sussegwenti tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Modifika fl-iskeda tad-doża jekk il-marda tal-AML tirkadi

Jekk il-marda tirkadi, b'5% sa 15% blasts fid-demmi periferali jew fil-mudullun, flimkien ma' valutazzjoni klinika, għandha tiġi kkunsidrata estensjoni tal-iskeda tad-dożaġġ minn 14-il jum għal 21 jum ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Id-dożaġġ m'għandux ikun itwal minn 21 jum matul kwalunkwe perjodu ta' 28 jum. Onureg għandu jitwaqqaf jekk jiġu osservati aktar minn 15% blasts fid-demmi periferali jew fil-mudullun jew fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Aġġustament fid-doża minħabba reazzjonijiet avversi

Linji gwida għall-modifika tad-doża minħabba reazzjonijiet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi huma rrakkomandati abbażi ta' sejbiet kliniċi u tal-laboratorju (ara Tabella 1).

Tabella 1: Agġustamenti fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi

Kriterji*	Azzjoni rakkomandata
Newtrogenija ta' Grad 4 jew Newtrogenija ta' Grad 3 bid-deni	<u>L-ewwel okkorrenza</u> • Waqqaf Onureg. Erġa' ibda ċ-ċiklu tat-trattament bl-istess doża ladarba n-newtrofili jergħu lura għal Grad 2 jew inqas. • Uża kura ta' appoġġ bħall-fattur li jistimula l-kolonja tal-granuloċiti (GCSF - granulocyte colony stimulating factor), skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4). <u>Okkorrenza f'2 ċikli konsekuttivi</u> • Waqqaf Onureg. Erġa' ibda ċ-ċiklu tat-trattament b'doża mnaqqsa ta' 200 mg wara li n-newtrofili jergħu lura għal Grad 2 jew inqas. • Jekk pazjent ikompli jesperjenza t-tossiċità wara t-tnaqqis fid-doża, naqqas it-tul tat-trattament b'7 ijiem. • Jekk it-tossiċità tkompli jew terġa' sseħħ wara t-tnaqqis fid-doża u l-iskeda, waqqaf Onureg għalkollox. • Uża kura ta' appoġġ bħall-GCSF, skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).
Tromboċitopenija ta' Grad 4 jew tromboċitopenija ta' Grad 3 bi ħruġ ta' demm	<u>L-ewwel okkorrenza</u> • Waqqaf Onureg. Erġa' ibda ċ-ċiklu tat-trattament bl-istess doża ladarba l-plejtlits jergħu lura għal Grad 2 jew inqas. <u>Okkorrenza f'2 ċikli konsekuttivi</u> • Waqqaf Onureg. Erġa' ibda ċ-ċiklu tat-trattament b'doża mnaqqsa ta' 200 mg wara li l-plejtlits jergħu lura għal Grad 2 jew inqas. • Jekk pazjent ikompli jesperjenza t-tossiċità wara t-tnaqqis fid-doża, naqqas it-tul tat-trattament b'7 ijiem. • Jekk it-tossiċità tkompli jew terġa' sseħħ wara t-tnaqqis fid-doża u l-iskeda, waqqaf Onureg għalkollox.

Kriterji*	Azzjoni rakkomandata
Nawsja, rimettar jew dijarea ta' Grad 3 jew oghla	• Waqqaf Onureg. Erga' ibda ċ-ċiklu tat-trattament bl-istess doża ladarba t-tossiċità tkun għet riżolta għal Grad 1 jew inqas. • Uża kura ta' appoġġ bħal terapija antiemetika u ttratta d-dijarea malli jibdeu is-sintomi (ara sezzjoni 4.4). • Jekk l-avveniment jerga' jsehh, waqqaf id-doża sakemm jiġi riżolt għal Grad 1 jew inqas u naqqas id-doża għal 200 mg. • Jekk pazjent ikompli jesperjenza t-tossiċità wara t-tnaqqis fid-doża, naqqas it-tul tat-trattament b'7 ijiem. • Jekk it-tossiċità tkompli jew terġa' ssehh wara t-tnaqqis fid-doża u l-iskeda, waqqaf Onureg għalkollox.
Avvenimenti ohra mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew oghla	• Waqqaf Onureg u pprovi appoġġ mediku skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Erga' ibda ċ-ċiklu tat-trattament bl-istess doża ladarba t-tossiċità tkun għet riżolta għal Grad 1 jew inqas. • Jekk it-tossiċità terġa' jsehh, waqqaf Onureg sakemm tiġi riżolta għal Grad 1 jew inqas u naqqas id-doża għal 200 mg. • Jekk pazjent ikompli jesperjenza t-tossiċità wara t-tnaqqis fid-doża, naqqas it-tul tat-trattament b'7 ijiem. • Jekk it-tossiċità tkompli jew terġa' ssehh wara t-tnaqqis fid-doża u l-iskeda, waqqaf Onureg għalkollox.

* Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever, Grad 4 huwa ta' periklu għall-hajja. Il-gradi ta' tossiċità huma skont il-Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Verżjoni 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Doži li jinqabzu jew li jittiehdu tard

Jekk doża ta' Onureg tinqabeż jew ma tittehidx fil-ħin tas-soltu, id-doża għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr fl-istess jum. Imbagħad, id-doża skedata li jmiss għandha tittiehed fil-ħin normali l-għada. M'għandhomx jittiehdu żewġ doži fl-istess jum.

Jekk doża tiġi rimettata, m'għandhiex tittiehed doża ohra fl-istess jum. Minflok, l-għada mur lura għall-ħin normali tal-għoti tad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhuwiex rakkomandat aġġustament fid-doża f'pazjenti ta' età 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Onureg jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever mingħajr aġġustament tad-doża inizjali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (bilirubina totali (BIL) ≤ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST) > ULN jew BIL 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat ($BIL > 1.5$ sa $3 \times$ ULN) u sever ($BIL > 3 \times$ ULN) għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss għal reazzjonijiet avversi u għandu jsir aġġustament xieraq tad-doża (ara Tabella 1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Onureg fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Onureg hu għal użu orali.

Onureg jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ b'tazza ilma madwar l-istess hin kuljum. Ma għandhomx jinqasmu, jitfarrku, jinħallu jew jintmagħdu (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossicità ematoloġika

It-trattament b'Onureg jista' jkun assoċjat ma' newtropenija, tromboċitopenija u newtropenija bid-deni (ara sezzjoni 4.8 għall-frekwenzi). Jistgħu jkunu meħtieġa t-twaqqif temporanju, it-tnaqqis jew it-twaqqif għalkollox ta' Onureg għall-immaniġġjar ta' tossiċitajiet ematoloġiċi. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw immedjatement episodji ta' deni. Pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw sinjali jew sintomi bikrija ta' ħruġ ta' demm. Għandha tingħata kura ta' appoġġ bħal antibijotiċi u/jew antipiretiċi għall-immaniġġjar ta' infezzjoni/deni u GCSF għan-newtropenija abbażi tal-karatteristiċi individwali tal-pazjent, ir-rispons għat-trattament u bi qbil mal-linji gwida kliniċi kurrenti (ara sezzjoni 4.2 Tabella 1).

Għandu jseħh l-għadd shiħ tad-demm qabel tinbeda t-terapija. Huwa wkoll rakkomandat monitoraġġ tal-għadd shiħ tad-demm ġimgha iva u ġimgha le għall-ewwel 2 ċikli (56 jum), ġimgha iva u ġimgha le għaż-2 ċikli li jmiss wara l-aġġustament fid-doża, u kull xahar wara dan, qabel il-bidu taċ-ċikli ta' trattament sussegwenti.

Il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat ($BIL > 1.5$ sa $3 \times ULN$) u sever ($BIL > 3 \times ULN$) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi u għandu jsir aġġustament fid-doża xieraq (ara sezzjoni 4.2 Tabella 1).

Sindrome tad-differenzjazzjoni

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome tad-differenzjazzjoni (magħruf ukoll bħala sindrome tal-aċidu retinoju) f'pazjenti li rċievew azacitidine mill-ħalq. Is-sindrome tad-differenzjazzjoni jista' jkun fatali u s-sintomi u s-sejbiet kliniċi jistgħu jinkludu diffikultà respiratorja, infiltrati fil-pulmun, deni, raxx, edema pulmonari, edema periferali, zieda rapida fil-piż, effużjonijiet mill-plewra, effużjonijiet perikardjaċi, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8). It-trattament b'kortikosteroidi IV ta' doża għolja u l-monitoraġġ emodinamiku għandhom jitqiesu malli jfegġu l-ewwel sintomi jew sinjali li jissuggerixxu li seħh sindrome tad-differenzjazzjoni. It-twaqqif temporanju ta' azacitidine mogħti mill-ħalq għandu jiġi kkunsidrat sakemm jgħaddu s-sintomi u jekk jitkompla, jingħata l-parir li jkun hemm kawtela.

Effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali

Effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali kienu l-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Onureg (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw terapija antiemetika profilattika għall-ewwel 2 ċikli tat-trattament b'Onureg (ara sezzjoni 4.2). Id-dijarea għandha tiġi ttrattata fil-pront malli jfegġu s-sintomi. Jistgħu jkunu meħtieġa t-twaqqif temporanju, it-tnaqqis jew it-twaqqif

għalkollox ta' Onureg għall-immaniġġjar ta' effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinale (ara sezzjoni 4.2).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 6 xhur wara. L-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 3 xhur wara (ara sezzjoni 4.6).

Intolleranza għal-lactose

Il-pilloli ta' Onureg fihom il-lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hies mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali dwar l-interazzjoni tal-mediċina ma' mediċini oħra b'azacitidine.

F'każ ta' għoti fl-istess ħin ma' aġenti antineoplastiċi oħra, huma rrakkomandati l-kawtela u l-monitoraġġ peress li ma jistax jiġi eskluż effett farmakodinamiku antagonist, addittiv, jew ta' sinerġija. Dawn l-effetti jistgħu jkunu dipendenti fuq id-doża, is-sekwenza u l-iskeda tal-għoti.

L-espożizzjoni għal Onureg kienet affettwata mill-inqas meta kien mogħti flimkien ma' inibitur tal-pompa tal-protoni (omeprazole). Għaldaqstant, mhijiex meħtieġa modifika tad-doża meta Onureg jingħata flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-protoni jew modifikaturi oħra tal-pH.

Studju *in vitro* ta' azacitidine bi frazzjonijiet ta' fwied uman indika li azacitidine ma kienx metabolizzat mill-isoformi ta' ċitokromu P450 (CYPs). Għaldaqstant, interazzjonijiet ma' indutturi jew inibituri ta' CYP huma kkunsidrati improbabbli (ara sezzjoni 5.2). Effetti inibitorji jew induttivi klinikament rilevanti ta' azacitidine fuq il-metaboliżmu ta' substrati ta' ċitokromu P450 huma improbabbli (ara sezzjoni 5.2). Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn il-mediċini meta Onureg jingħata flimkien ma' substrati ta' P-glycoprotein (P-gp), proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein), trasportaturi ta' anjoniċi organiċi (OAT - organic anion transporters) OAT1 u OAT3, trasportaturi polipeptidi ta' anjoniċi organiċi (OATP) OATP1B1 u OATP1B3, jew trasportatur ta' ketajoniċi organiċi (OCT - organic cation transporter) OCT2.

Azacitidine mhuwiex substrat ta' P-gp, għalhekk mhux mistenni li jinteraġixxi ma' indutturi jew inibituri ta' P-gp.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 6 xhur wara. L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jirċievu t-trattament u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa 3 xhur wara (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Tqala

M'hemmx *data* biżżejjed dwar l-użu ta' Onureg f'nisa tqal. Studji fuq ġrieden u firien urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem. Abbażi ta' riżultati minn studji fuq l-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Onureg mhux irrakkomandat waqt it-tqala (speċjalment matul l-ewwel trimestru, sakemm ma jkunx hemm htieġa ċara) u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li ma jużawx kontraċettivi. Il-vantaġġi tat-trattament għandhom jintiżnu kontra r-riskju possibbli lill-fetu f'kull każ individwali. Jekk pazjenta jew siehba toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Onureg, il-pazjenta għandha tiġi mwissija dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk azacitidine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija li tkun qed titredda, it-treddigh hu kontraindikata matul it-terapija b'Onureg (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* fil-bniedem dwar l-effett ta' azacitidine fuq il-fertilità. Fl-annimali, ġew dokumentati reazzjonijiet avversi ta' azacitidine fuq il-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti li jixtiequ jnissu tarbija għandhom jiġu avżati biex jieħdu parir dwar ir-riproduzzjoni u l-krijo-konservazzjoni tal-ovum jew tal-isperma qabel ma jibdew it-trattament b'Onureg.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Onureg għandu effett zġhir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġiet irrappurtata għeja waqt l-użu ta' Onureg. Għaldaqstant, hi rakkomandata l-kawtela meta wieħed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni huma nawsja (64.8%), rimettar (59.7%), dijarea (50.4%), newtopenija (44.5%), għeja/astinja (44.1%)⁵, stitikezza (38.6%), tromboċitopenija (33.5%), uġiġħ addominali (21.6%)⁴, infezzjoni fl-apparat respiratorju (17%)², artralġja (13.6%), tnaqqis fl-aptit (12.7%), newtopenija bid-deni (11.9%), uġiġħ fid-dahar (11.9%), lewkopenija (10.6%), uġiġħ fl-estrematajiet (10.6%) u pulmonite (10.2%)¹.

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'16.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Onureg. L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni huma newtopenija bid-deni (6.8%) u pulmonite (5.1%)¹.

It-twaqqif permanenti ta' Onureg minhabba reazzjoni avversa seħħ f'6.8% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li jeħtieġu t-twaqqif permanenti huma nawsja (2.1%), dijarea (1.7%), u rimettar (1.3%).

Twaqqif temporanju tad-doża minhabba reazzjoni avversa seħħ f'36.4% tal-pazjenti li ngħataw Onureg. Reazzjonijiet avversi li jeħtieġu twaqqif temporanju tad-doża jinkludu newtopenija (19.9%), tromboċitopenija (8.5%), nawsja (5.5%), dijarea (4.2%), rimettar (3.8%), pulmonite (3.4%)¹, lewkopenija (2.5%), newtopenija bid-deni (2.1%), u wġiġħ addominali (2.1%)⁴.

Tnaqqis fid-doża minhabba perjodu ta' reazzjoni avversa seħħ f'14% tal-pazjenti li ngħataw Onureg. Reazzjonijiet avversi li jeħtieġu tnaqqis fid-doża kienu jinkludu newtopenija (5.5%), dijarea (3.4%), tromboċitopenija (1.7%), u nawsja (1.7%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tippreżenta l-kategorija tal-frekwenza ta' ADRs irrappurtati matul il-provi kliniċi b'Onureg u waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq. Total ta' 236 pazjent irċewew Onureg fl-istudju pivotali ta' Fażi 3. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 11.6-il xahar (medda: 0.5 sa 74.3 xahar) fil-parti tal-istudju b'Onureg.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fit-tabella ta' hawn taht skont l-ogħla frekwenza osservata.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) f'pazjenti b'AML li qed jirċievu terapija ta' manteniment b'Onureg

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-grad i kollha ^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<u>Komuni ħafna</u> Pulmonite^{1, 6} Infezzjoni fl-apparat respiratorju² <u>Komuni</u> Sepsi Influenza, infezzjoni fl-apparat tal-awrina³ Bronkite Rinite <u>Mhux komuni</u> Sepsi newtrogenika
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<u>Mhux magħruf</u> Sindrome tad-differenzazzjoni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Komuni ħafna</u> Newtrogenija Tromboċitopenija⁶ Newtrogenija bid-deni⁶ Lewkopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	<u>Komuni</u> Ansjetà
Disturbi gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Nawsja Rimettar Dijarea Stitikezza Ugħigh addominali⁴
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<u>Komuni ħafna</u> Artralġja Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-estrematajiet

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-grad kollha ^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Gheja / astenja ⁵
Investigazzjonijiet	Komuni Tnaqqis fil-piż

^a L-AEs kollha b'mill-inqas 5.0% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'Onureg u frekwenza tal-anqas 2.0% oghla mill-parti tal-istudju bi placebo.

¹ Termini miġbura jinkludu pulmonite, aspergillozi bronkopulmonari, infezzjoni fil-pulmun, pulmonite Pneumocystis jirovecii, pulmonite atipika, pulmonite batterika, u pulmonite fungali.

² Termini miġbura jinkludu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat respiratorju, u infezzjoni virali fl-apparat respiratorju.

³ Termini miġbura jinkludu infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni batterika fl-apparat tal-awrina, infezzjoni b'Escherichia fl-apparat tal-awrina, u ċistite.

⁴ Termini miġbura jinkludu wġiġh addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, skumdità addominali, u uġiġh gastrointestinali.

⁵ Termini miġbura jinkludu gheja u astenja.

⁶ Reazzjonijiet avversi li tal-inqas waħda minnhom kienet ikkunsidrata bħala ta' periklu għall-ħajja (jekk ir-riżultat tar-reazzjoni kien mewt, hija inkluża mal-każijiet ta' mewt).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossiċità ematoloġika

Newtopenija (41.1%), tromboċitopenija (22.5%), jew newtopenija bid-deni (11.4%) ta' Grad 3 jew aktar ġodda jew li jmorru għall-aġħar kienu reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Onureg. L-ewwel okkorrenza ta' newtopenija, tromboċitopenija, jew newtopenija bid-deni ta' Grad 3 jew 4 seħhet fl-ewwel 2 ċikli fi 19.9%, 10.6% u 1.7%, rispettivament f'pazjenti ttrattati b'Onureg (ara sezzjoni 4.2).

Effett tossiku fuq is-sistema gastrointestinali

Effetti tossiċi fuq is-sistema gastrointestinali kienu l-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Onureg. Nawsja (64.8%), rimettar (59.7%), u dijarea (50.4%) kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Onureg. Dijarea ta' Grad 3 jew oghla seħhet f'5.1% tal-pazjenti u rimettar u nawsjja ta' Grad 3 jew oghla seħhew fi 3.0% u 2.5%, rispettivament f'pazjenti ttrattati b'Onureg. L-ewwel okkorrenza ta' nawsjja, rimettar, jew dijarea ta' Grad 3 jew 4 seħhet fl-ewwel 2 ċikli f'1.7%, 3.0% u 1.3%, rispettivament, f'pazjenti ttrattati b'Onureg (ara sezzjoni 4.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat b'għadd taċ-ċelloli tad-demmm xieraq u għandu jirċievi trattament ta' appoġġ, kif meħtieġ, skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. M'hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b'Onureg.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti, analogi ta' pyrimidine, Kodiċi ATC: L01BC07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Azacitidine huwa inibitur ta' DNA methyltransferase u modifikatur epigenetiku. Azacitidine huwa inkorporat fid-DNA u l-RNA wara teħid ċellulari u bijotrasformazzjoni enżimatika għal trifosfati nukleotidi. L-inkorporazzjoni ta' azacitidine fid-DNA taċ-ċelloli ta' AML, immodifikat mogħdijiet epigenetiċi permezz tal-inibizzjoni tad-DNA methyltransferases, u tnaqqis fil-metilazzjoni tad-DNA. Dan wassal għal tibdil fl-espressjoni tal-ġeni, inkluż l-espressjoni mill-ġdid ta' ġeni li jirregolaw is-soppressjoni tat-tumur, il-mogħdijiet immuni, iċ-ċiklu taċ-ċelloli, u d-differenzazzjoni taċ-ċelloli. L-inkorporazzjoni ta' azacitidine fl-RNA taċ-ċelloli ta' AML, inibixxiet lil RNA methyltransferase, naqqset il-metilazzjoni tal-RNA, naqqset l-istabbiltà tal-RNA, u naqqset is-sinteżi tal-proteini.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Onureg ġew studjati fi studju ta' Fażi 3 b'ħafna ċentri, ikkontrollat bil-placebo QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) b'disinn double-blind, ta' gruppi paralleli magħżula b'mod każwali, li evalwa Onureg kontra placebo bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti b'AML. Il-pazjenti kienu rreġistrati b'AML *de novo*, AML sekondarja għal dijanjosi minn qabel ta' sindromi mijelodisplastiki (MDS - myelodysplastic syndromes), jew lewkimja mijelomonocitika kronika (CMML - chronic myelomonocytic leukaemia); il-pazjenti kellhom ≥ 55 sena, u kienu kisbu l-ewwel remissjoni sħiħa (CR) jew remissjoni sħiħa bi rkupru mhux komplut tal-ghadd tad-demem (CRi) fi żmien 4 xhur (+/- 7 ijiem) wara kimoterapija ta' induzzjoni intensiva b'terapija ta' konsolidazzjoni jew mingħajrha. Il-pazjenti ma kinux eliġibbli għall-HSCT fiż-żmien meta saret l-għażla b'mod każwali, li kienet tinkludi pazjenti li ma kellhomx donatur ta' trapjant, jew li għażlu li ma jipproċedux għal HSCT.

Pazjenti fiż-żewġ ferġhat tat-trattament irċevew l-aħjar kura ta' appoġġ kif meqjus neċessarju mill-investigatur. L-aħjar kura ta' appoġġ kienet tinkludi, iżda ma kinitx limitata għal, trattament bi trasfużjonijiet ta' ċelloli ħomor tad-demem (RBC), trasfużjonijiet ta' plejtlits, l-użu ta' sustanza li tistimula l-eritropoezi, terapija antibijotika, antivirali u/jew antifungali, G-CSF, terapija antiemetika, u sostenn nutrittiv.

Pazjenti li kisbu CR/CRi wara li lestew terapija ta' induzzjoni intensiva b'konsolidazzjoni jew mingħajrha ngħataw Onureg 300 mg (N = 236) jew placebo (N = 233) darba kuljum fil-Jiem 1 sa 14 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. F'każ li l-marda terġa' tirkadi, (5% sa 15% blasts fid-demem periferali jew fil-mudullun), l-iskeda tad-doża ġiet estiża għal 21 jum ta' ċikli ta' trattament ta' 28 jum ripetuti skont id-diskrezzjoni medika. It-trattament kompli sa progressjoni tal-marda (aktar minn 15% blasts ġew osservati fid-demem periferali jew fil-mudullun) jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Total ta' 472 pazjent kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għall-ferġhat tat-trattament b'Onureg u bi placebo. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi għall-popolazzjoni ta' pazjenti b'AML kienu bbilanċjati bejn il-ferġhat tat-trattament kif muri fit-Tabella 3. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 11.6-il xahar (medda: 0.5 sa 74.3 xahar) għall-ferġha ta' Onureg kontra 5.7 xhur (medda: 0.7 sa 68.5 xahar) għall-ferġha tal-placebo. Total ta' 51 pazjent (21%) li rċevew Onureg u 40 pazjent (17%) li rċevew placebo estendew l-iskeda tad-doża tagħhom għal 300 mg kuljum għal 21 jum minhabba li l-marda AML reġgħet irkadiet.

Mill-469 pazjent fl-istudju ta' Fażi 3 li rċevew it-trattament, 61% (285/469) kellhom 65 sena jew aktar u 11% (51/469) kellhom 75 sena jew aktar. B'mod ġenerali, ma ġewx osservati differenzi fis-sigurtà jew l-effikaċja ta' Onureg bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

Tabella 3: Id-demografika u l-karatteristiċi marbuta mal-marda fil-linja bażi fl-istudju CC-486-AML-001

Parametru	Onureg (N = 238)	Plaċebo (N = 234)
Età (snin)		
Medjan (min, mass)	68.0 (55, 86)	68.0 (55, 82)
Kategorija tal-età, n (%)		
< 65 sena	66 (27.7)	68 (29.1)
≥ 65 sena sa < 75 sena	144 (60.5)	142 (60.7)
≥ 75 sena	28 (11.8)	24 (10.3)
Sess, n (%)		
Raġel	118 (49.6)	127 (54.3)
Mara	120 (50.4)	107 (45.7)
Razza, n (%)		
Bojod	216 (90.8)	197 (84.2)
Suwed jew Amerikani Afrikani	2 (0.8)	6 (2.6)
Asjatiċi	6 (2.5)	20 (8.5)
Oħrajn	12 (5.0)	11 (4.7)
Mhux miġbura jew irrappurtata	2 (0.8)	0 (0)
Stat tal-prestazzjoni ECOG, 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)
Stat tar-riskju ċitoġenetiku fid-dijanjosi, n (%)		
Riskju intermedju ¹	203 (85.3)	203 (86.6)
Riskju fqir ²	35 (14.7)	31 (13.2)
Klassifikazzjoni inizjali ta' AML, n (%)		
AML b'anormalitajiet ġenetiċi rikorrenti	39 (16.4)	46 (19.7)
AML b'bidliet relatati ma' majelodisplasja	49 (20.6)	42 (17.9)
Neoplażmi majelojdi relatati mat-terapija	2 (0.8)	0 (0)
AML mhux speċifikata b'mod ieħor	148 (62.2)	145 (62.0)
Nieqsa	0 (0)	1 (0.4)
Tip ta' AML, n (%)		
Primarja (<i>de novo</i>)	213 (89.5)	216 (92.3)
Sekondarja	25 (10.5)	18 (7.7)
L-istat MRD fil-punt tal-ghażla b'mod każwali³, n (%)		
Negattiv	133 (55.9)	111 (47.4)
Pożittiv	103 (43.3)	116 (49.6)
Nieqes	2 (0.8)	7 (3.0)

AML = Lewkimja majloġenea akuta; MDS = Sindrome majelodisplastiku; CMML = Lewkimja majlomonocitika kronika; ECOG = Grupp tal-koperattiva tal-onkoloġija tal-Lvant; CR = Remissjoni morfoloġika sħiħa; CRi = CR morfoloġika bi rkupru mhux komplut tal-ghadd tad-demem.

¹ Ir-riskju intermedju kien definit bħala ċitoġenetika normali +8, t(9;11), jew oħrajn mhux definiti.

² Riskju baxx kien definit bħala kumpless (≥ 3 anormalitajiet): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); jew t(9;22). Sors għal Riskju Intermedju u Baxx: Linji gwida nazzjonali komprensivi ta' prattika klinika tan-network tal-kanċer fl-onkoloġija għall-AML.

³ L-istat MRD fil-mudullun ġie mkejjeġ matul il-perjodu ta' skrinjar permezz ta' assaġġ ċitometriku tal-fluss b'livell ta' sensitività ta' 0.1%.

Hafna mill-pazjenti rċewew terapija ta' konsolidazzjoni wara terapija ta' induzzjoni kemm fil-fergħat tat-trattament b'Onureg (78%) kif ukoll bil-plaċebo (82%); aktar minn 90% ta' dawn il-pazjenti f'kull fergħa tat-trattament irċewew ċiklu 1 jew 2 ta' terapija ta' konsolidazzjoni wara terapija ta' induzzjoni (Tabella 4).

Tabella 4: Terapija ta' konsolidazzjoni fl-istudju CC-486-AML-001

Parametru	Onureg (N=238)	Plaċebo (N=234)
Irciewew terapija ta' konsolidazzjoni wara l-induzzjoni		
Iva, n (%)	186 (78.2)	192 (82.1)
Ċiklu 1, n (%)	110 (46.2)	102 (43.6)
2 Ċikli, n (%)	70 (29.4)	77 (32.9)
3 Ċikli, n (%)	6 (2.5)	13 (5.6)
Le, n (%)	52 (21.8)	42 (17.9)
L-istat CR/CRi fil-punt tal-ghazla b'mod każwali		
CR, n (%)	183 (76.9)	177 (75.6)
CRi, n (%)	50 (21.0)	44 (18.8)
Mhux fis-CR/CRi ^a , n (%)	5 (2.1)	11 (4.7)
Nieqes, n (%)	0 (0)	2 (0.9)

CR = Remissjoni shiħa; CRi = CR morfoloġiku b'irkupru mhux komplut tal-ghadd tad-demem.

^a Fil-linja bażi, il-mudullun ta' dawn il-pazjenti kellu inqas minn 5% blasts u kemm ANC ta' $<1 \times 10^9$ kif ukoll plejtlits ta' $<100 \times 10^9$.

L-effikaċja ta' Onureg f'pazjenti adulti b'AML ġiet stabbilita abbażi tas-sopravivenza totali (OS) u s-sopravivenza mingħajr rikaduta (RFS).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja ta' CC-486-AML-001 (Popolazzjoni ITT)

Punti ahharin	Onureg (N=238)	Plaċebo (N=234)
Sopravivenza totali		
Avvenimenti OS, n (%)	158 (66.4)	171 (73.1)
OS medjan, xhur (95% CI)	24.7 (18.7, 30.5)	14.8 (11.7, 17.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.69 (0.55, 0.86) 0.0009	
Sopravivenza mingħajr rikaduta		
Avvenimenti, n (%)	164 (68.9)	181 (77.4)
RFS Medjan, xhur (95% CI)	10.2 (7.9, 12.9)	4.8 (4.6, 6.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur p	0.65 (0.52, 0.81) 0.0001	

Punti ahharin	Onureg (N=238)	Plaċebo (N=234)
Żmien għar-rikaduta		
Irkaduti, n (%)	154 (64.7)	179 (76.5)
Żmien medjan għar-rikaduta, xhur (95% CI)	10.2 (8.3, 13.4)	4.9 (4.6, 6.4)
Żmien għat-twaqqif tat-trattament		
Trattament twaqqaf, n (%)	193 (81.1)	208 (88.9)
Żmien medjan għat-twaqqif tat-trattament, xhur (95% CI)	11.4 (9.8, 13.6)	6.1 (5.1, 7.4)
Twaqqif tat-trattament – il-marda terġa' tirkadi, n (%)	143 (60.1)	180 (76.9)

CI=Intervall ta' kunfidenza.

Analizi ta' sottogruppi speċifikati minn qabel ta' OS u RFS urew effett konsistenti tat-trattament għal Onureg fost sottogruppi demografiċi u relatati mal-marda inkluz ir-riskju ċitogenetiku fil-linja bazi, in-numru ta' ċikli ta' konsolidazzjoni preċedenti riċevuti, u l-istat CR/CRi.

Il-kurvi Kaplan-Meier juru r-riżultati tal-OS (ara l-Figura 1) u l-RFS (ara l-Figura 2).

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza totali: Onureg kontra plaċebo (Popolazzjoni ITT)

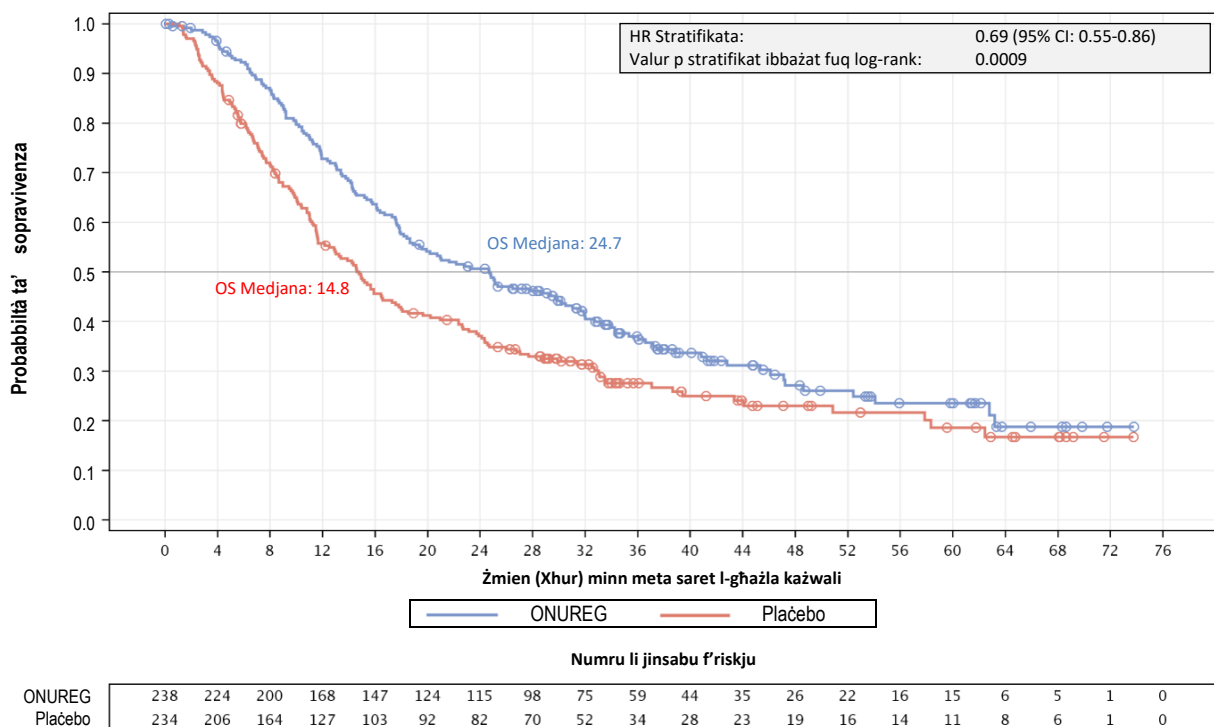
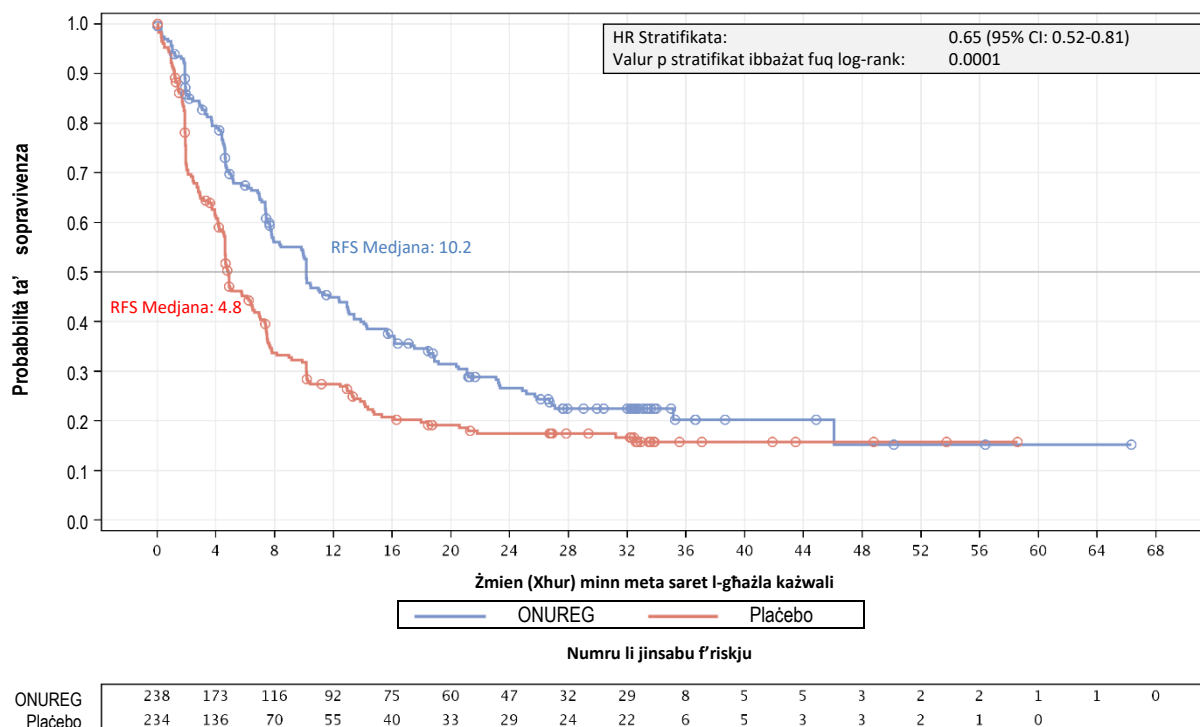


Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza minghajr rikaduta: Onureg kontra placebo (Popolazzjoni ITT)



F'pazjenti li kellhom l-iskeda tad-doża tagħhom estiża għal 300 mg għal 21 jum minhabba rikaduta tal-marda, l-OS medjan (22.8 xahar għal Onureg u 14.6-il xahar għall-placebo) u l-RFS medjan (7.4 xhur għal Onureg u 4.6 xhur għall-placebo) kienu komparabbli mar-riżultati ġenerali tal-istudju.

Onureg wera effett favorevoli tat-trattament għal OS meta mqabbel ma' placebo kemm f'pazjenti pożittivi għall-marda residwa minima (MRD - minimal residual disease) kif ukoll f'pazjenti negattivi għall-MRD. L-effett tat-trattament għall-OS kien iktar qawwi f'pazjenti pożittivi għall-MRD (HR=0.69; 95% CI: 0.51, 0.93) milli f'pazjenti negattivi għall-MRD (HR=0.81; 95% CI: 0.59, 1.12).

Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL)

L-HRQoL ġiet iġvalutata bl-użu tal-iskala tal-għeja tal-Valutazzjoni funzjonali ta' terapija ta' mard kroniku (FACIT – skala tal-għeja) u l-Indiċi tal-utilità tas-saħħa fuq ħames dimensjonijiet u tliet livelli (EQ-5D-3L) u skala analoga viżwali (VAS). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom livell baxx ta' għeja u livell tajjeb ta' HRQoL li b'mod ġenerali kienu komparabbli ma' daww tal-popolazzjoni ġenerali ta' età simili. Dan il-livell ta' HRQoL inżamm maż-żmien b'Onureg, meta mqabbel mal-linja bażi, kif ukoll mal-placebo. Kemm iż-żmien għad-deterjorament definitiv kif ukoll il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw deterjorament ta' sinifikat kliniku nstab li kien simili bejn daww li kienu qed jirċievu Onureg u l-placebo. B'mod ġenerali, is-sejbiet juru li l-HRQoL kien simili bejn il-fergħat tat-trattament b'Onureg u bil-placebo, mingħajr ebda deterjorament klinikament sinifikanti maż-żmien.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-esponiment kien ġeneralment lineari b'żidiet proporzjonali mad-doża fl-esponiment sistemiku; kienet osservata varjabbiltà għolja bejn l-individwi. Il-valuri tal-medja ġeometrika (koeffiċjent tal-varjazzjoni [%CV]) is- C_{max} u l-AUC wara amministrazzjoni orali ta' doża waħda ta' 300 mg kienu 145.1 ng/mL (63.7) u 241.6 ng siegħa/mL (64.5), rispettivament. Dożaġġ multiplu tal-kors tad-doża rakkomandata ma rriżultax f'akkumulazzjoni tal-medicina. L-assorbiment ta' azacitidine kien mgħaġġel, b' T_{max} medjan ta' siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità orali medja mqabbla mal-ġhoti taħt il-ġilda (SC) kienet madwar 11%.

L-effett tal-ikel

L-impatt tal-ikel fuq l-espożizzjoni ta' Onureg kien minimu. Għaldaqstant, Onureg jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Wara amministrazzjoni orali, il-volum geometriku apparenti tad-distribuzzjoni kien 12.6 L/kg għal persuna ta' 70 kg. L-irbit tal-proteini tal-plażma ma' azacitidine kien ta' 6 sa 12%.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' data *in vitro*, il-metaboliżmu ta' azacitidine ma jidhirx li huwa medjat minn isoenzimi taċ-ċitokromu P450 (CYPs). Azacitidine jgħaddi minn idrolisi spontanja u deaminazzjoni medjata minn cytidine deaminase.

Eliminazzjoni

Il-medja geometrika tat-tneħħija apparenti kienet 1242 L/sieġha u l-medja geometrika tal-half-life kienet madwar 0.5 sieġha. Wara amministrazzjoni ġol-vina ta' ¹⁴C-azacitidine lil 5 pazjenti bil-kanċer, l-eliminazzjoni mill-awrina kumulattiva kienet 85% tad-doża radjuattiva. L-eliminazzjoni fl-ippurgar kienet tammonta għal < 1% tar-radjuattività amministrata fuq 3 ijiem. L-eliminazzjoni medja tar-radjuattività fl-awrina wara l-ghoti taht il-ġilda ta' ¹⁴C-azacitidine kienet ta' 50%. L-ammont ta' azacitidine mhux mibdul irkuprat fl-awrina relattivament għad-doża kien < 2% kemm wara għoti taht il-ġilda (SC) kif ukoll wara għoti orali. L-eliminazzjoni fl-ippurgar wara għoti orali ma gietx imkejla.

Effetti farmakodinamiċi

L-effett regolatorju epigenetiku ta' azacitidine fuq it-tnaqqis tal-metilazzjoni globali tad-DNA fid-demm kien sostnut b'espożizzjoni fit-tul ta' 300 mg kuljum mogħtija għal 14 jew 21 jum minn ċiklu ta' 28 jum f'kanċers majelojdi inkluzi pazjenti b'AML minn studju ta' Fażi 1/2. Ġiet osservata korrelazzjoni pożittiva bejn l-espożizzjoni ta' azacitidine fil-plażma u l-effett farmakodinamiku ta' tnaqqis fil-metilazzjoni globali tad-DNA fid-demm.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'analizi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni (PK) minn 286 pazjent b'AML, l-età (bejn 46 u 93 sena) ma kellhiex effetti klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' Onureg. Għaldaqstant, mhijiex meħtieġa modifika fid-doża ta' Onureg, irrispettivament mill-età tal-pazjent.

Indeboliment epatiku

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'indeboliment epatiku. Indeboliment epatiku mhux probabbli li jaffettwa l-PK sa punt klinikament rilevanti minhabba li azacitidine jgħaddi minn idrolizi u deaminazzjoni spontanja medjata minn cytidine deaminase. Analizi tal-PK ta' popolazzjoni ddeterminat li AST (8 sa 155 U/L), ALT (5 sa 185 U/L) u indeboliment epatiku ħafif ($BIL \leq ULN$ u $AST > ULN$, jew $BIL 1$ sa $1.5 \times ULN$ u kwalunkwe AST) ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' azacitidine. L-effetti ta' indeboliment epatiku moderat sa sever ($BIL > 1.5 \times ULN$ u kwalunkwe AST) fuq il-PK ta' azacitidine mhumiex magħrufa.

Indeboliment renali

F'pazjenti bil-kanċer, il-PK ta' azacitidine f'6 pazjenti b'funzjoni renali normali ($CL_{Cr} > 80$ mL/min) u 6 pazjenti b'indeboliment renali sever ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) ġew imqabbli wara dożaġġ ta' kuljum taht il-ġilda (Jiem 1 sa 5) ta' 75 mg/m²/jum. Indeboliment renali sever żied l-esponiment għal azacitidine b'madwar 70% wara amministrazzjoni wahda u 41% wara amministrazzjonijiet multipli taht il-ġilda. Din iż-żieda fl-espożizzjoni ma kinitx korrelata ma' żieda f'avvenimenti avversi.

Analizi tal-PK ta' popolazzjoni wara doża ta' 300 mg Onureg stabbilixxiet li pazjenti b'indeboliment renali hafif (CLcr: ≥ 60 sa < 90 mL/min), moderat (CLcr: ≥ 30 sa < 60 mL/min), u sever (CLcr: < 30 mL/min) kellhom židiet ta' 19%, 25%, u 38% fl-AUC ta' azacitidine fil-plażma, rispettivament. L-effett ta' indeboliment renali sever fuq Onureg kien simili għall-istudju ta' indeboliment renali kliniku msemmi hawn fuq b'azacitidine injettabbli (żieda ta' $\sim 40\%$ fl-AUC). L-espożizzjoni għal azacitidine (AUC) hija madwar 75% inqas wara għoti orali meta mqabbla mal-espożizzjoni miksuba wara għoti SC; għaldaqstant, żieda ta' madwar 40% fl-espożizzjoni wara għoti orali għadha meqjusa bħala sikura u tollerabbli. Għaldaqstant, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Onureg għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever.

Razza/etnicità

L-effetti tar-razza/etnicità fuq il-PK ta' Onureg mhumiex magħrufa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studju ta' 14-il jum ta' tossiċità minn għoti orali fuq il-klieb, il-mortalità seħħet b'doži ta' 8 u 16-il mg/m²/kuljum. Id-doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) kienet ta' 4 mg/m²/kuljum. Ġew osservati wara doża waħda jew id-doži kollha, panċitopenija korrelata ma' ipoplazija tal-mudullun, tnaqqis limfojdiku, dilazzjoni tal-glandoli/lumen u nekrozi ta' ċellola waħda fil-kriptijiet mukosali tal-musrana ż-żgħira u l-kbira u/jew vakwolazzjoni epatoċellulari ċentrilobulari. BL-MTD, dawn is-sejbiet ġew solvuti b'mod parzjali jew shiħ wara 3 ġimghat. Wara għoti parenterali ta' azacitidine f'firxiet ta' doži komparabbli, ġew osservati mortalità u tossiċitajiet simili ta' organi fil-mira f'annimali gerriema, klieb u xadini. Data mhux klinika minn studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti b'azacitidine ma wrew l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Azacitidine jinduċi kemm mutazzjonijiet fil-ġeni kif ukoll aberazzjonijiet kromosomali f'sistemi ta' ċelloli batteriċi u mammiferi *in vitro*. Il-potenzjal li azacitidine jikkaġuna kanċer kien evalwat fil-ġrieden u l-firien. Azacitidine kkawża tumuri fis-sistema ematopojetika fi ġrieden nisa, meta ngħata minn ġol-peritonew 3 darbiet fil-ġimgha għal 52 ġimgha. Kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' tumuri fis-sistema limforetikulari, fil-pulmun, fil-glandola mammarja, u fil-ġilda fi ġrieden ittrattati b'azacitidine mogħti minn ġol-peritonew għal 50 ġimgha. Studju dwar l-ikkaġunar ta' tumor fil-firien wera żieda fl-inċidenza ta' tumuri testikulari.

Studji dwar tossiċità bikrija tal-embriju fil-ġrieden urew frekwenza ta' 44% ta' mewt tal-embriju fl-utru (żieda fir-riassorbiment) wara injezzjoni waħda ta' azacitidine ġol-peritonew matul l-organogenezi. Anormalitajiet fl-iżvilupp tal-moħħ kienu osservati fi ġrieden li ngħataw azacitidine waqt jew qabel l-għeluq tal-palat iebes. Fil-firien, azacitidine ma kkawżax reazzjonijiet avversi meta ngħata qabel l-impjantazzjoni, iżda kien tossiku b'mod ċar għall-embriju meta ngħata matul l-organogenezi. Anormalitajiet tal-fetu waqt l-organogenezi fil-firien kienu jinkludu: Anomaliji tas-Sistema nervuża ċentrali (CNS) (eksenċefalija/enċefalokoel), anomaliji fir-riglejn jew fid-dirgħajn (mikromelija, club foot, sindattilija, oligodattilija) u oħrajn (mikroftalmija, mikrognatija, gastroxi, edema, u anormalitajiet fil-kustilji).

L-għoti ta' azacitidine lil ġrieden irġiel qabel it-tgħammir ma' ġrieden nisa mhux ittrattati rriżulta fi tnaqqis fil-fertilità u t-telf tal-frieħ matul l-iżvilupp embrijoniku sussegwenti u dak ta' wara t-twelid. It-trattament ta' firien irġiel irriżulta fi tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu, tnaqqis fl-għadd tal-isperma, tnaqqis fir-rati tat-tqala, żieda f'embrijuni anormali u żieda fit-telf ta' embrijuni fi ġrieden nisa mgħammra (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E572)
Mannitol (E421)
Silicified microcrystalline cellulose (E460, E551)

Kisja tal-pillola Onureg 200 mg

Opadry II pink li fih:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol/macrogols (E1521)
Triacetin (E1518)
Iron oxide red (E172)

Kisja tal-pillola Onureg 300 mg

Opadry II brown li fih:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Polyethylene glycol/macrogols (E1521)
Triacetin (E1518)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli miksija b'rita huma ppakkjati f'folji tan-najlon (OPA) / polyvinyl chloride (PVC) u aluminju b'fojl tal-aluminju biex timbotta l-pillola minn ġo fiha.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' 7 jew 14-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Onureg huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Jekk trab mill-pilloli miksija b'rita jiġi f'kuntatt mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatement u sewwa bis-sapun u l-ilma. Jekk it-trab jiġi f'kuntatt mal-membrani mukużi, iż-żona għandha titlaħlaħ sewwa bl-ilma.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita

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

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Gunju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita
azacitidine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' azacitidine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

Taqsamx, tfarrakx, iddewwibx jew tomgħod il-pilloli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: immanigġja b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1556/001 (Daqs tal-pakkett ta' 7 pilloli miksija b'rita)
EU/1/21/1556/002 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onureg 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita
azacitidine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' azacitidine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

Taqsamx, tfarrakx, thollx u tomghodx il-pilloli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: immanigġja b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1556/003 (Daqs tal-pakkett ta' 7 pilloli miksija b'rita)
EU/1/21/1556/004 (Daqs tal-pakkett ta' 14-il pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onureg 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Onureg pilloli ta' 200 mg
azacitidine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Onureg pilloli ta' 300 mg
azacitidine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Onureg 200 mg pilloli miksija b'rita

Onureg 300 mg pilloli miksija b'rita
azacitidine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Onureg u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Onureg
3. Kif għandek tiehu Onureg
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Onureg
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Onureg u għalxiex jintuża

X'inhum Onureg

Onureg huwa medicina kontra l-kanċer li tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha antimetaboliti. Onureg fih is-sustanza attiva azacitidine.

Għalxiex jintuża Onureg

Onureg jintuża biex jittratta adulti b'lewkimja majelojda akuta (AML). Din hija forma ta' kanċer li taffettwa l-mudullun tiegħek u tista' tikkawża problemi fil-produzzjoni ta' ċelloli normali tad-demm.

Onureg jintuża biex iżomm il-marda taħt kontroll (remissjoni, meta l-marda tkun inqas severa jew mhux attiva).

Kif jahdem Onureg

Onureg jahdem billi jimpedixxi t-tkabbir ta' ċelloli tal-kanċer. Azacitidine, is-sustanza attiva f'Onureg, jahdem billi jbidel il-mod ta' kif iċ-ċellola tattiva u tiddizattiva l-ġeni. Inaqas ukoll il-produzzjoni ta' materjal ġenetiku (RNA u DNA) ġdid. Dawn l-effetti huma maħsuba li jimblukaw it-tkabbir ta' ċelloli tal-kanċer fil-lewkimja.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Onureg jew l-għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Onureg

Tihux Onureg

- jekk inti allergiku għal azacitidine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Testijiet tad-demmm

Int ser ikollok testijiet tad-demmm qabel ma tibda t-trattament b'Onureg u waqt it-trattament b'Onureg biex jiġi vverifikat li għandek biżżejjed ċelloli tad-demmm u li l-fwied u l-kliewi tiegħek qed jaħdmu sew. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il darba se jsirulek it-testijiet tad-demmm.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament b'Onureg:

- tbengil jew ħruġ ta' demm - dan jista' jkun minhabba għadd baxx ta' ċelloli tad-demmm imsejha plejtlits;
- deni - dan jista' jkun minhabba infezzjoni kawża ta' livelli baxxi ta' ċelloli bojod tad-demmm, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja;
- dijarea, rimettar jew dardir (sensazzjoni li trid tirremetti).

Azacitidine jista' jikkawża reazzjoni immunitarja serja msejha "sindrome tad-differenzjazzjoni" (ara sezzjoni 4).

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża, iwaqqaf it-trattament b'Onureg temporanjament jew iwaqqaf it-trattament b'Onureg kompletament. It-tabib tiegħek jista' jiktiblek mediċini oħra biex jgħinu jimmaniġġjaw dawn is-sintomi (ara sezzjoni 3).

Tfal u adolexxenti

Onureg mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Onureg

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan għaliex Onureg jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Onureg.

Tqala, kontraċezzjoni u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. L-irġiel m'għandhomx inisslu trabi meta jkun qad jirċievu kura b'Onureg.

Tqala

M'għandekx tuża Onureg matul it-tqala għax jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinqabad tqila matul it-trattament.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qad tieħu Onureg u sa 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament b'Onureg. L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qad jieħdu Onureg u għal 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Onureg.

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek l-iktar metodu ta' kontraċezzjoni adattat għalik.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qad tieħu Onureg għax dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek (ara sezzjoni 2).

Fertilità

Onureg jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek biex jagħtik parir qabel tużah.

Sewqan u thaddim ta' magni jew ghodod

Tista' thossok ghajjen/a, bla sahha jew ikollok problemi biex tikkoncentra. Jekk jigrilek hekk jew ikollok effetti sekondarji ohra, issuqx u tużax magni jew ghodda.

Onureg fih il-lactose

Onureg fih il-lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li ghandek intolleranza ghal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Onureg fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jigifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif ghandek tiehu Onureg

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija 300 mg li tittiehed mill-halq darba kuljum.
- It-tabib tieghek jista' jnaqqaslek id-doża ghal 200 mg darba kuljum f'kazijiet ta' reazzjonijiet avversi.

Onureg jinghata f'cikli ta' trattament ta' 28 jum.

- Ghandek tiehu Onureg kuljum ghall-ewwel 14-il jum ta' kull ciklu ta' 28 jum.
- Dan huwa segwit minn perjodu ta' 14-il jum minghajr trattament ghall-bqija ta' ciklu.

It-tabib tieghek jghidlek liema doża ta' Onureg ghandek tiehu. It-tabib jista' jiddeciedi li:

- jestendi t-trattament tieghek ghal iktar minn 14-il jum f'kull ciklu ta' trattament
- inaqqas id-doża tieghek jew iwaqqaf it-trattament ghal xi żmien
- inaqqas it-trattament tieghek ghal 7 ijiem.

Hu Onureg dejjem kif ordnalek it-tabib tieghek fuq ir-ricetta.

It-tabib tieghek se jaghtik medicina li tghin biex tnaqqas id-dardir (thossok se tirremetti) u r-rimettar. Tehodha 30 minuta qabel kull pillola ta' Onureg, matul l-ewwel u t-tieni ciklu tat-trattament tieghek. It-tabib tieghek se jghidlek biex tehodha ghal perjodu itwal, jekk ikollok bzonnha.

Kif ghandek tiehu din il-medicina

- Hu Onureg darba kuljum - fl-istess hin kuljum.
- Ibla' l-pilloli shaħ b'tazza mimlija ilma.
- Biex tkun żgur li tircievi d-doża t-tajba, tkissirx, tfarrakx, thollx u tomghodx il-pilloli.
- Tista' tiehu l-medicina mal-ikel jew bejn l-ikliet.

Jekk tirremetti wara li tiehu pillola, tihux doża ohra fl-istess jum. Minflok, stenna sal-ghada u hu d-doża skedata li jmissek f'dak il-waqt. Tihux żewġ doži fl-istess jum.

Jekk xi trab minn pillola miksura jmiss mal-gilda tieghek, aħsel il-gilda minnufih u sewwa bis-sapun u l-ilma. Jekk jidhollok it-trab f'ghajnejk, f'imniehrek jew f'halqek, laħlah iż-żona sew bl-ilma.

Jekk tiehu Onureg aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew mur fi sptar immedjatament. Jekk hu possibbli, hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Onureg

Jekk tinsa tiehu Onureg fil-hin tas-soltu, hu d-doża tiegħek tas-soltu malli tiftakar fl-istess jum u hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu fil-jum ta' wara. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal pillola li tkun insejt tiehu jew li rremettejt.

Jekk tiegħaf tiehu Onureg

Tiqafx tiehu Onureg hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament b'Onureg:

Komuni hafna: hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tbengil jew ħruġ ta' demm - dan jista' jkun minhabba għadd baxx ta' ċelloli tad-demm imsejha plejtlits;
- deni - dan jista' jkun minhabba infezzjoni kawża ta' livelli baxxi ta' ċelloli bojod tad-demm, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja;
- dijarea, rimettar jew dardir (sensazzjoni li trid tirremetti).

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10:

- stitikezza
- uġiġh f'żaqkek
- infezzjonijiet fl-immieher, fis-sinus u fil-gerżuma
- infezzjoni fil-pulmun
- thossok għajjen jew dghajjef
- telf t'aptit
- uġiġh li jaffettwa partijiet differenti tal-ġisem - dan jista' jvarja minn uġiġh qawwi għal waġġha skomda
- ġogi ibsin
- uġiġh fid-dahar.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

- infezzjoni tad-demm ikkawżata minn batteriji (sepsi) - dan jista' jkun minhabba livelli baxxi ta' ċelloli bojod fid-demm tiegħek
- influwenza
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- allergija
- ansjetà
- tnaqqis fil-piż.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Reazzjoni immunitarja serja (sindrome tad-differenzjazzjoni) li tista' tikkawża deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, raxx, tnaqqis fl-awrina, pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), nefha tad-dirgħajn jew tar-riglejn u žieda rapida fil-piż.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Onureg

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kaxxa tal-kartun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Onureg

- Is-sustanza attiva hi azacitidine. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg jew 300 mg azacitidine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E572), mannitol (E421), u silicified microcrystalline cellulose (E460, E551).
- Il-kisja tal-pillola ta' 200 mg – Opadry II pink fiha: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, polyethylene glycol/macrogols (E1521), triacetin (E1518), u iron oxide red (E172). Ara sezzjoni 2 “Onureg fih il-lactose u s-sodium”.
- Il-kisja tal-pillola ta' 300 mg – Opadry II brown fiha: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, polyethylene glycol/macrogols (E1521), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172), iron oxide yellow (E172), u iron oxide black (E172). Ara sezzjoni 2 “Onureg fih il-lactose u s-sodium”.

Kif jidher Onureg u l-kontenut tal-pakkett

Onureg 200 mg pilloli huma roża u f'għamla ovali b'“200” stampat fuq naħa waħda u “ONU” fuq in-naħa l-ohra.

Onureg 300 mg pilloli huma kannella u f'għamla ovali b'“300” stampat fuq naħa waħda u “ONU” fuq in-naħa l-obhra.

Il-pilloli huma ppakkjati f'folji tal-fojl tal-aluminju.

Kull pakkett fih jew 7 jew 14-il pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.