ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onureg 200 mg, tabletki powlekane
Onureg 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Onureg 200 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg azacytydyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 3,61 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Onureg 300 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg azacytydyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 5,42 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Onureg 200 mg, tabletki powlekane
Różowa, owalna tabletka powlekana o wymiarach 17,0 mm × 7,6 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „200” po jednej stronie i „ONU” po drugiej stronie.

Onureg 300 mg, tabletki powlekane
Brązowa, owalna tabletka powlekana o wymiarach 19,0 mm × 9,0 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „300” po jednej stronie i „ONU” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Onureg jest wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Onureg powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków.

Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Onureg przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać pominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie
Zalecana dawka wynosi 300 mg azacytydyny podawanej doustnie raz na dobę. Każdy powtarzany cykl składa się z 14-dniowego okresu leczenia, po którym następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia).

Leczenie produktem Onureg należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz wytyczne dotyczące modyfikacji schematu dawkowania w przypadku nawrotu choroby).

Produktu Onureg nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć ze względu na różnice w ekspozycji, dawce i schemacie leczenia. Pracownikom służby zdrowia zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Zalecane jest monitorowanie pełnej morfologii krwi co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), i co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia po dostosowaniu dawki, a następnie co miesiąc przed rozpoczęciem kolejnych cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki z powodu nawrotu AML
W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi 5–15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej, rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu. Należy przerwać podawanie produktu Onureg w przypadku zaobserwowania więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź zgodnie z decyzją lekarza.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych
Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych są uzależnione od wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz Tabela 1.).

Tabela 1. Dostosowanie dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych

Kryteria*	**Zalecane postępowanie**
Neutropenia stopnia 4. lub gorączka neutropeniczna stopnia 3.	Pierwsze wystąpienie • Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba neutrofili powróci do stopnia 2. lub mniejszego. • Zastosować leczenie wspomagające czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4) Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach • Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba neutrofili powróci do stopnia 2. lub mniejszego. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg. • Zastosować leczenie wspomagające G-CSF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4)
Małopłytkowość stopnia 4. lub małopłytkowość stopnia 3. z krwawieniem	Pierwsze wystąpienie • Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach • Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg.

Kryteria*	Zalecane postępowanie
Nudności, wymioty lub biegunka stopnia 3. lub większego	• Przerwać podawanie produktu Onureg. Wznowić leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. • Zastosować leczenie wspomagające, takie jak podanie leków przeciwwymiotnych i wdrożyć leczenie biegunki od wystąpienia jej pierwszych objawów (patrz punkt 4.4). • Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie aż do powrotu do stopnia 1. lub mniejszego i zmniejszyć dawkę do 200 mg. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg.
Inne reakcje niehematologiczne stopnia 3. lub większego	• Przerwać podawanie produktu Onureg i zapewnić pomoc medyczną zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Wznowić leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. • Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie produktu Onureg aż do zmniejszenia stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego lub zmniejszyć dawkę do 200 mg. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. • Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Onureg.

* Stopień 1. – działanie o łagodnym przebiegu, stopień 2. – działanie o umiarkowanym przebiegu, stopień 3. – działanie o ciężkim przebiegu, stopień 4. – zagrożenie dla zdrowia i życia. Stopnie toksyczności według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE wersja 4.3).

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki
W przypadku pominięcia dawki produktu Onureg lub nieprzyjęcia dawki o zwykłej porze pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej tego samego dnia. Kolejną przypisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Dwie dawki leku nie powinny zostać przyjęte tego samego dnia.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy już przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów powyżej 65. roku życia (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Produkt Onureg można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej (BIL) ≤ górna granica normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej

(AspAT) > GGN, lub BIL 1 do 1,5 × GGN przy jakiejkolwiek aktywności AspAT) nie zaleca się dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjentów z umiarkowanymi (BIL > 1,5 do 3 × GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL > 3 × GGN) należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych oraz odpowiednio dostosować im dawkę (patrz Tabela 1).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Onureg u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt Onureg jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt Onureg można przyjmować z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy ich dzielić, kruszyć, rozpuszczać ani żuć (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna
Leczenie produktem Onureg może się wiązać z występowaniem neutropenii, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej (częstość występowania – patrz punkt 4.8). Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie leczenia produktem Onureg w celu zwalczenia toksyczności hematologicznej. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjentom z małą liczbą płytek krwi należy zalecić zgłaszanie wczesnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych krwawienia. W przypadku neutropenii należy zapewnić leczenie wspomagające, obejmujące podanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgorączkowych mających na celu zwalczenie zakażenia i gorączki oraz G-CSF, biorąc pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i jego odpowiedź na leczenie oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (patrz punkt 4.2, Tabela 1).

Toksyczność żołądkowo-jelitowa
U pacjentów leczonych produktem Onureg najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit (patrz punkt 4.8). Przez 2 pierwsze cykle leczenia produktem Onureg pacjentom należy profilaktycznie podawać leki przeciwwymiotne (patrz punkt 4.2). Biegunkę należy leczyć natychmiast po wystąpieniu jej pierwszych objawów. Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie podawania produktu Onureg w celu leczenia objawów toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2).

Kobiety w wieku rozrodczym, Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkt 4.6).

Nietolerancja laktozy
Tabletki produktu Onureg zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji międzylekowych.

Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami przeciwnowotworowymi, gdyż nie można wykluczyć antagonistycznego, addytywnego lub synergistycznego działania farmakodynamicznego. Działanie to może zależeć od dawki, kolejności i schematu podawania.

Jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (omeprazol) miało minimalny wpływ na ekspozycję na produkt Onureg. Dlatego przy jednoczesnym stosowaniu inhibitora pompy protonowej lub innego modyfikatora pH z produktem Onureg modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dane z badania *in vitro* dotyczącego azacytydyny i ludzkich frakcji wątrobowych wskazują, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Dlatego interakcje z induktorami lub inhibitorami CYP są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).
Klinicznie istotny wpływ hamujący lub indukujący azacytydyny na metabolizm substratów cytochromu P450 jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2). Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji pomiędzy lekami, kiedy produkt Onureg jest podawany z substratami glikoproteiny P (P-gp), białkiem oporności raka piersi (BCRP), transporterami anionów organicznych *(ang. organic anion transporters,* OAT) OAT1 i OAT3, polipeptydami transportującymi aniony organiczne (*ang. organic anion transporting polypeptides,* OATP) OATP1B1 i OATP1B3, lub transporterami kationów organicznych *(ang. organic cation transporters,* OCT), OCT2.

Azacytydyna nie jest substratem P-gp, dlatego nie oczekuje się, że będzie wchodzić w interakcje z induktorami lub inhibitorami P-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz by koniecznie stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Onureg u kobiet w okresie ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania produktu Onureg nie zaleca się stosowania w okresie ciąży, (szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne) i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu. Jeśli pacjentka lub partnerka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Onureg, należy poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy azacytydyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Onureg (patrz punkt 4.3).

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane azacytydyny dotyczące płodności samców (patrz punkt 5.3). Pacjentom, którzy chcą począć dziecko, należy doradzić, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Onureg zasięgnęli porady w zakresie rozmnażania i konserwacji kriogenicznej komórki jajowej lub nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Onureg wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania produktu Onureg zgłaszano przypadki zmęczenia. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (64,8%), wymioty (59,7%), biegunka (50,4%), neutropenia (44,5%), zmęczenie i (lub) osłabienie (44,1%)[5], zaparcia (38,6%), małopłytkowość (33,5%), ból brzucha (21,6%)[4], zakażenie dróg oddechowych (17%)[2], ból stawów (13,6%), zmniejszenie łaknienia (12,7%), gorączka neutropeniczna (11,9%), ból pleców (11,9%), leukopenia (10,6%), ból kończyn (10,6%) i zapalenie płuc (10,2%)[1].

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 16,1% pacjentów przyjmujących produkt Onureg. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to gorączka neutropeniczna (6,8%) i zapalenie płuc (5,1%)[1].

U 6,8% pacjentów trwale przerwano stosowanie produktu Onureg z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymagających przerwania podawania leku należą: nudności (2,1%), biegunka (1,7%) oraz wymioty (1,3%).

U 36,4% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, przerwano dawkowanie z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających przerwania dawkowania leku należą: neutropenia (19,9%), małopłytkowość (8,5%), nudności (5,5%), biegunka (4,2%), wymioty (3,8%), zapalenie płuc (3,4%)[1], leukopenia (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,1%) i ból brzucha (2,1%)[4].

U 14% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku należą: neutropenia (5,5%), biegunka (3,4%), małopłytkowość (1,7%) i nudności (1,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane według kategorii częstości występowania zgłaszane w głównym badaniu klinicznym fazy III produktu Onureg. Łącznie 236 pacjentów przyjmowało produkt Onureg. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących produkt Onureg.

Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą obserwowaną częstością występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu Onureg

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań dowolnego stopnia[a]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Bardzo często** Zapalenie płuc[1, 6], zakażenie dróg oddechowych[2] **Często** Grypa, zakażenie dróg moczowych[3], zapalenie oskrzeli*, nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Bardzo często** Neutropenia, małopłytkowość[6], gorączka neutropeniczna[6], leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Bardzo często** Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	**Często** Lęk
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** Nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha[4]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	**Bardzo często** Ból stawów, ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Zmęczenie i (lub) osłabienie[5]
Badania diagnostyczne	**Często** Zmniejszenie masy ciała

[a] Wszystkie działania niepożądane występujące u co najmniej 5,0% pacjentów w grupie leczonych produktem Onureg są o co najmniej 2,0% częstsze niż w grupie placebo.
[1] Złożony termin obejmuje zapalenie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, atypowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc i grzybicze zapalenie płuc.
[2] Złożony termin obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych i wirusowe zakażenie dróg oddechowych.
[3] Złożony termin obejmuje zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Escherichia* i zapalenie pęcherza moczowego.
[4] Złożony termin obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i ból żołądkowo-jelitowy.
[5] Złożony termin obejmują zmęczenie i osłabienie.
[6] Działania niepożądane, z których co najmniej jedno zostało uznane za zagrażające życiu (jeżeli jego wynikiem był zgon, to wlicza się go do przypadków zgonu).

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna
Nowo występująca lub pogarszająca się neutropenia (41,1%), małopłytkowość (22,5%) lub gorączka neutropeniczna (11,4%) stopnia 3. lub wyższego były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie neutropenii, małopłytkowości lub gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub 4. wystąpiło w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 19,9%, 10,6% i 1,7% pacjentów leczonych produktem Onureg. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa
U pacjentów leczonych produktem Onureg najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit. U pacjentów leczonych produktem Onureg zgłaszano nudności (64,8%), wymioty (59,7%) i biegunkę (50,4%). Biegunka stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 5,1% pacjentów, a wymioty i nudności stopnia 3. lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 3,0% i 2,5% pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3. lub 4. miało miejsce w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 1,7%, 3,0% i 1,3% pacjentów

leczonych produktem Onureg. Aby uzyskać wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia, patrz punkt 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować, wykonując odpowiednie badania krwi oraz w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie produktu Onureg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC07

Mechanizm działania
Azacytydyna jest inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym. Po pobraniu do komórek i enzymatycznej biotransformacji do trifosforanów nukleozydów azacytydyna jest włączana do DNA i RNA. Włączenie azacytydyny do DNA komórek AML powodowało modyfikację szlaków epigenetycznych, przez hamowanie metylotransferaz DNA i redukcję metylacji DNA. Prowadziło to do zmiany ekspresji genów, w tym ponownej ekspresji genów regulujących supresję nowotworów, szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie komórek. Włączenie azacytydyny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Onureg były badane w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, w którym oceniano produkt Onureg w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym u chorych na AML. Do badania włączano pacjentów z AML *de novo*, AML wtórną do wcześniej rozpoznanych zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub przewlekłej białaczki mielomonocytowej (CMML); pacjenci byli w wieku ≥ 55 lat i osiągnęli pierwszą całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (+/- 7 dni) po intensywnej chemioterapii indukcyjnej w połączeniu z leczeniem konsolidującym lub bez takiego leczenia. Pacjenci nie kwalifikowali się do HSCT w momencie randomizacji. Grupa ta obejmowała pacjentów, w przypadku których nie znaleziono dawcy do przeszczepienia lub którzy zdecydowali się nie przystępować do HSCT.

Pacjenci w obu grupach terapeutycznych otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające, jakie badacz uznał za konieczne. Najlepsze leczenie wspomagające obejmowało między innymi leczenie poprzez transfuzje krwinek czerwonych (RBC), transfuzje płytek krwi, stosowanie środka stymulującego erytropoezę, antybiotyku, terapii przeciwwirusowej i (lub) przeciwgrzybiczej, G-CSF, terapii przeciwwymiotnej oraz wsparcie żywieniowe.

Pacjentom, którzy uzyskali CR/CRi po zakończeniu intensywnej terapii indukcyjnej w połączeniu z leczeniem konsolidującym lub bez takiego leczenia, podawano produkt Onureg 300 mg (N = 236) lub placebo (N = 233) raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 28-dniowego cyklu. W przypadku

nawrotu choroby (od 5% do 15% blastów we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym), dawkowanie wydłużano do 21 dni w powtarzanych 28-dniowych cyklach leczenia zgodnie z decyzją lekarza. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby (ponad 15% blastów zaobserwowanych we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym) lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Łącznie zrandomizowano 472 pacjentów, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej produkt Onureg lub placebo. Demograficzna i chorobowa charakterystyka wyjściowa dla populacji pacjentów z AML była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami, tak jak przedstawiono w Tabeli 3. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie otrzymującej produkt Onureg w porównaniu z 5,7 miesiąca (zakres: od 0,7 do 68,5 miesiąca) w grupie placebo. Łącznie u 51 pacjentów (21%) przyjmujących produkt Onureg i 40 pacjentów (17%) przyjmujących placebo wydłużono dawkowanie do 300 mg na dobę przez 21 dni z powodu nawrotu AML.

Spośród 469 pacjentów w badaniu klinicznym fazy III, którzy zostali poddani leczeniu, 61% (285/469) było w wieku 65 lat lub więcej, a 11% (51/469) było w wieku 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Onureg między tymi pacjentami a młodszymi pacjentami.

Tabela 3. Wyjściowe dane demograficzne i cechy związane z chorobą w badaniu CC-486-AML-001

Wskaźnik	**Onureg (N = 238)**	**Placebo (N = 234)**
Wiek (lata)		
Mediana (min., maks.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Przedział wiekowy, n (%)		
< 65 lat	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 lat do < 75 lat	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 lat	28 (11,8)	24 (10,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	118 (49,6)	127 (54,3)
Kobiety	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Biała	216 (90,8)	197 (84,2)
Czarna lub afroamerykańska	2 (0,8)	6 (2,6)
Azjatycka	6 (2,5)	20 (8,5)
Inna	12 (5,0)	11 (4,7)
Nie uzyskano lub nie zgłoszono danych	2 (0,8)	0 (0)
Stopień sprawności w skali 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)
Status ryzyka cytogenetycznego w momencie postawienia rozpoznania, n (%)		
Pośrednie ryzyko[1]	203 (85,3)	203 (86,6)
Wysokie ryzyko[2]	35 (14,7)	31 (13,2)

Wskaźnik	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Wstępna klasyfikacja AML, n (%)		
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	39 (16,4)	46 (19,7)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	49 (20,6)	42 (17,9)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym	2 (0,8)	0 (0)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML	148 (62,2)	145 (62,0)
Brak danych	0 (0)	1 (0,4)
Rodzaj AML, n (%)		
Pierwotna (*de novo*)	213 (89,5)	216 (92,3)
Wtórna	25 (10,5)	18 (7,7)
Status MRD w momencie randomizacji[3], n (%)		
Ujemny	133 (55,9)	111 (47,4)
Dodatni	103 (43,3)	116 (49,6)
Brak danych	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); MDS = zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*); CMML = przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*), ECOG = Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); CR = całkowita remisja morfologiczna (ang. *complete remission*); CRi = morfologiczna CR z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*)
[1] Pośrednie ryzyko zdefiniowano jako kariotyp prawidłowy +8, t(9; 11) lub inny nieokreślony.
[2] Wysokie ryzyko zdefiniowano jako kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości): -5, 5q-. -7. 7q-. 11q23 – inny niż t(9;11). inv(3), t(3;3) t(6;9) lub t(9;22). Pośrednie i wysokie ryzyko zgodnie z: *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML* (wytyczne amerykańskiej Krajowej Sieci Onkologicznej dotyczące praktyki klinicznej w onkologii w odniesieniu do AML).
[3] Status MRD w szpiku kostnym mierzono w okresie przesiewowym za pomocą cytometrii przepływowej przy poziomie czułości 0,1%.

Większość pacjentów otrzymywała terapię konsolidującą po terapii indukcyjnej w grupie otrzymującej produkt Onureg (78%) i placebo (82%); ponad 90% tych pacjentów w każdej grupie leczenia otrzymało 1 lub 2 cykle leczenia konsolidującego po terapii indukcyjnej (Tabela 4).

Tabela 4. Leczenie konsolidujące w badaniu CC-486-AML-001

Wskaźnik	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Otrzymał leczenie konsolidujące po indukcji		
Tak, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Cykl, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Cykle, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Cykle, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nie, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)

Wskaźnik	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Status CR/CRi w momencie randomizacji		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Brak CR/CRi a, n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Brak, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRi = morfologiczna CR z niepełną regeneracją morfologii (ang. *CR with incomplete blood count recovery*).
[a] Pacjenci ci mieli wyjściowo w szpiku kostnym mniej niż 5% blastów i zarówno ANC < 1×10^9, jak i płytki krwi < 100×10^9.

Skuteczność produktu Onureg u dorosłych pacjentów z AML określono na podstawie całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) i czasu przeżycia wolnego od nawrotu (ang. *relapse-free survival*, RFS).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności w badaniu CC-486-AML-001 (populacja ITT)

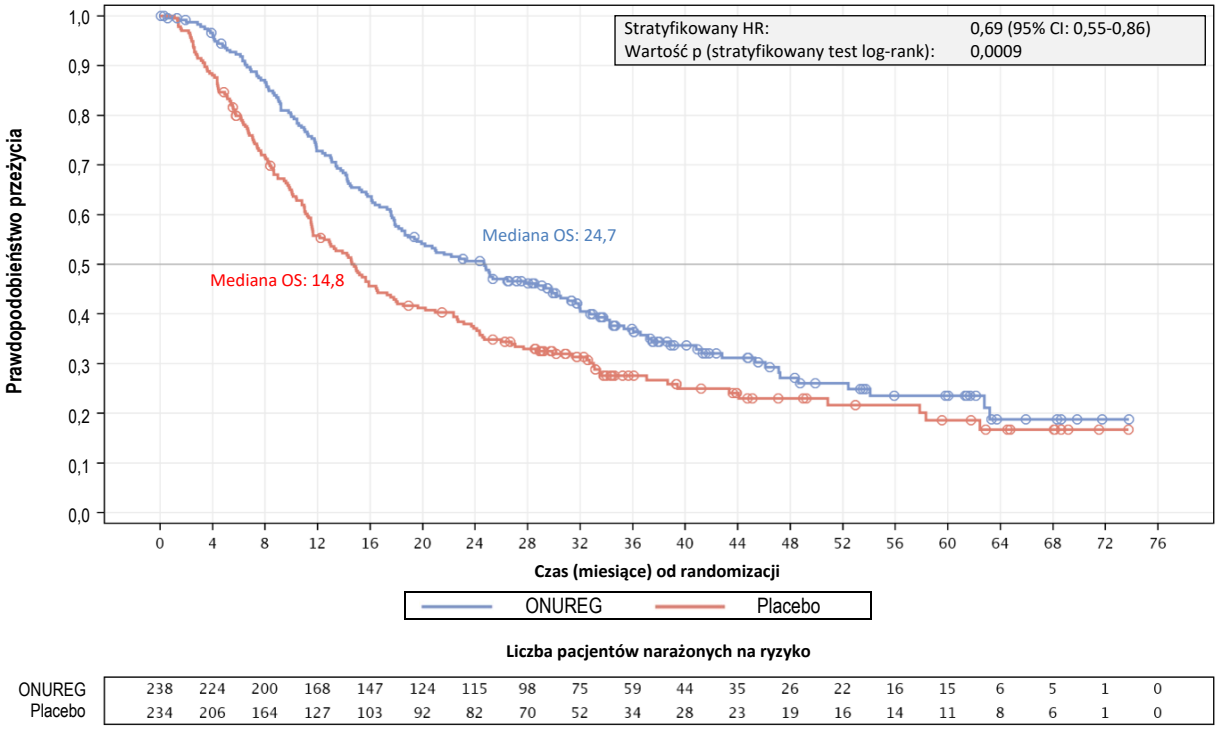
Punkty końcowe	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Całkowity czas przeżycia (OS)		
Zdarzenia OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Czas przeżycia wolny od nawrotu		
Zdarzenia, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediana RFS, miesiące (95% CI)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	
Czas do nawrotu		
Nawrót, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediana czasu do nawrotu, miesiące (95% CI)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Czas do przerwania leczenia		
Leczenie przerwane, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediana czasu do zakończenia leczenia, miesiące (95% CI)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Przerwanie leczenia – nawrót choroby, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Analizy wcześniej określonych podgrup w zakresie OS i RFS wykazały spójny efekt terapeutyczny produktu Onureg w podgrupach demograficznych i związanych z chorobą, w tym wyodrębnionych na podstawie wyjściowego ryzyka cytogenetycznego, liczby otrzymanych wcześniej cykli leczenia konsolidującego i statusu CR/CRi.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiają wyniki OS (patrz ryc. 1.) i RFS (patrz ryc. 2.).

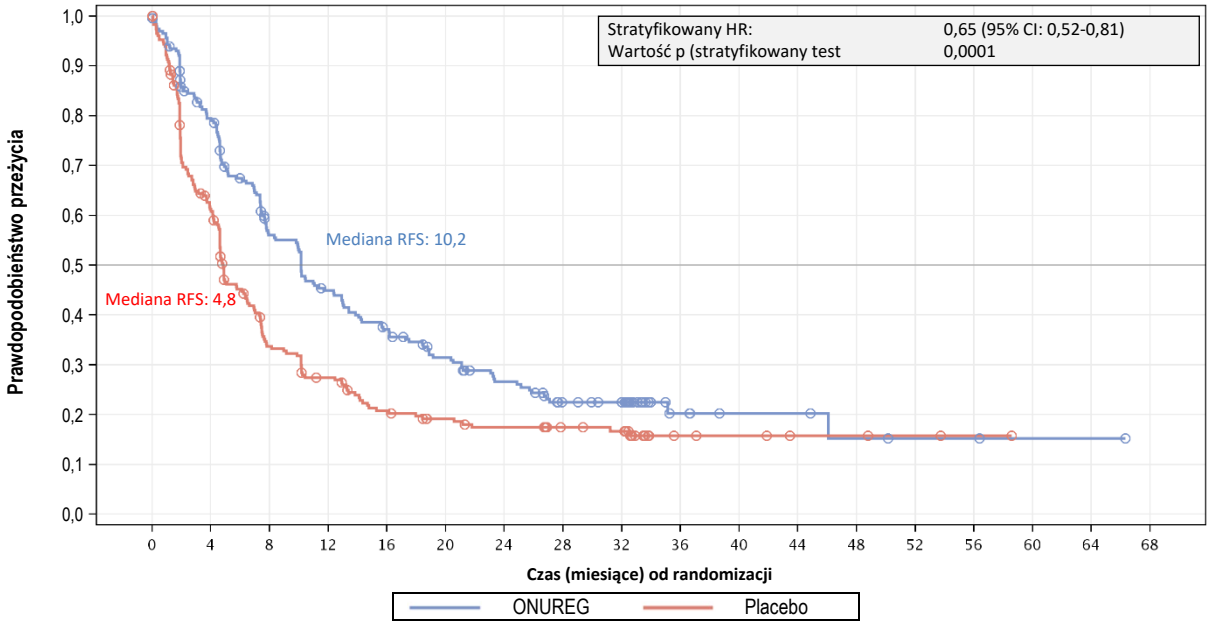
Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia: porównanie produktu Onureg z placebo (populacja ITT)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu: porównanie produktu Onureg z placebo (populacja ITT)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

U pacjentów, u których podawanie 300 mg zostało wydłużone do 21 dni z powodu nawrotu choroby, mediana OS (22,8 miesiąca dla produktu Onureg i 14,6 miesiąca dla placebo) oraz mediana RFS (7,4 miesiąca dla produktu Onureg i 4,6 miesiąca dla placebo) były porównywalne z ogólnymi wynikami badania.

W porównaniu z placebo produkt Onureg wykazał korzystny efekt w odniesieniu do OS zarówno u pacjentów z występowaniem, jak i z brakiem choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD). Efekt terapeutyczny dla OS był bardziej widoczny u pacjentów z występowaniem MRD (HR = 0,69; 95% CI): 0,51, 0,93) niż u chorych z brakiem MRD (HR = 0,81; 95% CI: 0,59, 1,12).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL)
Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) oceniano za pomocą skali funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych dotyczącej zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue*, *FACIT – fatigue*), pięciowymiarowego, trójpoziomowego wskaźnika użyteczności zdrowotnej (ang. *Five Dimensions Three Levels (EQ-5D-3L) Health Utility Index*) i wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, *VAS*). Wyjściowo pacjenci mieli niski poziom zmęczenia i dobry poziom HRQoL. Wyniki te były zasadniczo porównywalne z wynikami w ogólnej populacji w podobnym wieku. Taki poziom HRQoL utrzymywał się w czasie w przypadku produktu Onureg w porównaniu z poziomem wyjściowym, a także z placebo. Stwierdzono, że zarówno czas do wyraźnego pogorszenia, jak i odsetek pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie, był podobny w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Onureg i placebo. Podsumowując, wyniki dowodzą, że HRQoL była podobna w grupie leczonej produktem Onureg i w grupie placebo, bez klinicznie istotnego pogorszenia w czasie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ekspozycja była na ogół liniowa z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej; zaobserwowano dużą zmienność osobniczą. Średnia geometryczna (współczynnik zmienności [%CV]) wartości C_{max} i AUC po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg wynosiły odpowiednio 145,1 ng/ml (63,7) i 241,6 ng · h/ml (64,5). Wielokrotne podanie w zalecanym schemacie dawkowania nie spowodowało kumulacji leku. Wchłanianie azacytydyny było szybkie, z medianą T_{max} wynoszącą 1 godzinę po podaniu. Średnia biodostępność po podaniu doustnym w stosunku do podania podskórnego (S.C.) wynosiła około 11%.

Wpływ jedzenia
Wpływ jedzenia na ekspozycję na produkt Onureg był minimalny, dlatego może być on przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja
Po podaniu doustnym średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji wynosiła 12,6 l/kg dla osoby o masie 70 kg. Poziom wiązania azacytydyny z białkami osocza wynosił od 6% do 12%.

Metabolizm
W oparciu o dane z badań *in vitro* nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydyny.

Eliminacja
Średnia geometryczna klirensu wynosiła 1242 l/h, a średnia geometryczna czasu półtrwania w fazie eliminacji wynosiła około 0,5 h. Po podaniu dożylnym ^{14}C-azacytydyny 5 chorym onkologicznym 85% podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy w kale stwierdzano < 1% podanej dawki radioaktywności w ciągu 3 dni. Średni poziom wydalania radioaktywności w moczu po podskórnym podaniu ^{14}C-azacytydyny wynosił 50%. Ilość niezmienionej azacytydyny odzyskanej w moczu w stosunku do dawki wynosiła < 2% po podaniu podskórnym (S.C.) lub doustnym. Nie mierzono wydalania w kale po podaniu doustnym.

Działanie farmakodynamiczne
Epigenetyczny, regulatorowy wpływ azacytydyny na globalne zmniejszenie metylacji DNA we krwi utrzymywał się przy przedłużonej ekspozycji 300 mg dziennie, podawanej przez 14 lub 21 dni z 28-dniowego cyku u pacjentów z nowotworami szpiku, w tym AML, w badaniu fazy I/II. Zaobserwowano dodatnią korelację między ekspozycją na azacytydynę mierzoną na podstawie jej

stężenia w osoczu a działaniem farmakodynamicznym w postaci ogólnej redukcji metylacji DNA we krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W analizie farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem 286 pacjentów z AML wiek (od 46 do 93 lat) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Onureg. Dlatego też modyfikacja dawki produktu Onureg ze względu na wiek pacjenta nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę w stopniu mającym znaczenie kliniczne, ponieważ azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie i deaminacji za pośrednictwem deaminazy cytydyny. W analizie farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AspAT (8 do 155 U/l), AlAT (5 do 185 U/l) i łagodne zaburzenia czynności wątroby (BIL ≤ GGN i AspAT > GGN, lub BIL 1 do 1,5 × GGN i jakiekolwiek AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę azacytydyny. Wpływ umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (BIL > 1,5 × GGN i AspAT) na farmakokinetykę azacytydyny nie jest znany.

Zaburzenia czynności nerek
U chorych onkologicznych porównano farmakokinetykę azacytydyny u 6 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr > 80 ml/min) i 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 30 ml/min) po podskórnym podawaniu raz na dobę (dni 1.–5.) dawki 75 mg/m^2/dobę. Ciężkie zaburzenia czynności nerek zwiększyły ekspozycję na azacytydynę o około 70% po pojedynczym podaniu i 41% po wielokrotnych podaniu podskórnym. Wzrost ekspozycji nie był skorelowany ze wzrostem liczby zdarzeń niepożądanych.

Analiza populacyjna farmakokinetyki po podaniu dawki 300 mg produktu Onureg wykazała, że u pacjentów z łagodnymi (CLcr: ≥ 60 do < 90 ml/min), umiarkowanymi (CLcr: ≥ 30 do < 60 ml/min) i ciężkimi (CLcr: < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowało zwiększenie AUC azacytydyny w osoczu odpowiednio o 19%, 25% i 38%. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę produktu Onureg był podobny do opisanego powyżej badania klinicznego dotyczącego zaburzeń czynności nerek z zastosowaniem azacytydyny podawanej we wstrzyknięciu (zwiększenie AUC o ok. 40%). Ekspozycja na azacytydynę (AUC) jest o około 75% niższa po podaniu doustnym w porównaniu z ekspozycją osiągniętą po podaniu podskórnym; z tego powodu wzrost ekspozycji o około 40% po podaniu doustnym jest nadal uważany za bezpieczny i tolerowany. Dlatego też nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Onureg u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Rasa i pochodzenie etniczne
Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę produktu Onureg jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 14-dniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów zgony obserwowano po dawkach 8 i 16 mg/m^2/dobę. Maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) wynosiła 4 mg/m^2/dobę. Po podaniu jednej lub wszystkich dawek obserwowano korelację między występowaniem pancytopenii a hipoplazją szpiku kostnego, ubytkiem tkanek limfatycznych, rozszerzeniem gruczołów i światła oraz martwicą pojedynczych komórek w kryptach śluzówki jelita cienkiego i grubego i (lub) wakuolizacją hepatocytów w strefie centralnej zrazików. Przy stosowaniu w MTD objawy te ustępowały częściowo lub całkowicie po 3 tygodniach. Po pozajelitowym podaniu azacytydyny w porównywalnych zakresach dawek, obserwowano zgony i podobną toksyczność narządów docelowych u gryzoni, psów i małp. Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym azacytydyny, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Azacytydyna indukuje mutacje genów i aberracje chromosomowe w hodowlach *in vitro* bakterii i komórek ssaków. Potencjalne działanie rakotwórcze było oceniane na myszach i szczurach. Azacytydyna wywoływała powstawanie nowotworów układu krwiotwórczego u samic myszy po podawaniu dootrzewnowym 3 razy na tydzień przez 52 tygodnie. U myszy, którym podawano azacytydynę dootrzewnowo przez 50 tygodni, obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów w układzie chłonno-siateczkowym, płucach, gruczołach sutkowych i skórze. Badanie rakotwórczości na szczurach wykazało zwiększoną częstość występowania guzów jądra.

Badania wczesnej embriotoksyczności na myszach wykazały 44% częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas zamykania lub przed zamknięciem podniebienia twardego wykryto nieprawidłowości rozwojowe mózgu. U szczurów azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy podawano ją podczas organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia, przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa szpotawa, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognacja, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości żeber).

Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z samicami myszy nienarażonymi na działanie azacytydyny prowadziło do obniżonej płodności i utraty potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Leczenie samców szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrza, obniżonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąż, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby utraconych płodów u pokrytych samic (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład tabletki
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)
Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (E460, E551)

Otoczka tabletki Onureg 200 mg
Opadry II pink zawierająca następujące składniki:
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Glikol polietylenowy/makrogole (E1521)
Triacetyna (E1518)
Tlenek żelaza czerwony (E172)

Otoczka tabletki Onureg 300 mg
Opadry II brown zawierająca następujące składniki:
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Glikol polietylenowy/makrogole (E1521)
Triacetyna (E1518)
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza żółty (E172)
Tlenek żelaza czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w blistry z nylonu (OPA)/polichlorku winylu (PVC) i aluminium z folią aluminiową ulegająca perforacji przy wyciskaniu tabletki z opakowania.

Opakowanie zawiera 7 lub 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Onureg jest cytotoksycznym produktem leczniczym. W przypadku kontaktu proszku z tabletek powlekanych ze skórą należy natychmiast dokładnie umyć skórę mydłem i wodą. Jeśli proszek wejdzie w kontakt z błonami śluzowymi, miejsce to należy dokładnie przepłukać wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<u>Onureg 200 mg, tabletki powlekane</u>
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

<u>Onureg 300 mg, tabletki powlekane</u>
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onureg 200 mg, tabletki powlekane
azacytydyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg azacytydyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, rozpuszczać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1556/001 (wielkość opakowania: 7 tabletek powlekanych)
EU/1/21/1556/002 (wielkość opakowania: 14 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Onureg 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onureg 300 mg, tabletki powlekane
azacytydyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg azacytydyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Tabletek nie należy dzielić, kruszyć, rozpuszczać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1556/003 (wielkość opakowania: 7 tabletek powlekanych)
EU/1/21/1556/004 (wielkość opakowania: 14 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Onureg 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onureg 200 mg, tabletki
azacytydyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onureg 300 mg, tabletki
azacytydyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Onureg 200 mg, tabletki powlekane
Onureg 300 mg, tabletki powlekane
azacytydyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Onureg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Onureg
3. Jak przyjmować lek Onureg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onureg
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Onureg i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Onureg
Onureg jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do grupy leków nazywanych „antymetabolitami". Lek Onureg zawiera substancję czynną zwaną „azacytydyną".

W jakim celu stosuje się lek Onureg
Lek Onureg jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML). Jest to typ nowotworu, który atakuje szpik kostny i może powodować trudności w prawidłowym wytwarzaniu krwinek.

Lek Onureg jest stosowany w celu zachowania kontroli nad chorobą (utrzymania remisji, czyli czasu, gdy choroba jest mniej nasilona lub nieaktywna).

W jaki sposób działa lek Onureg
Lek Onureg działa przez zapobieganie wzrostowi komórek nowotworowych. Działanie azacytydyny, substancji czynnej leku Onureg, polega na zmianie sposobu aktywacji i dezaktywacji genów komórki, jak również zaburzaniu wytwarzania nowego materiału genetycznego (RNA i DNA). Jak się sądzi, działanie to powoduje hamowanie wzrostu komórek nowotworowych w białaczce.

W razie wszelkich pytań na temat sposobu działania leku Onureg lub powodów jego przepisania należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Onureg

Kiedy nie przyjmować leku Onureg
- jeśli pacjent ma uczulenie na azacytydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Badania krwi
Przed rozpoczęciem i podczas stosowania leku Onureg będą wykonane badania krwi w celu sprawdzenia, czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek oraz czy wątroba i nerki pracują prawidłowo. Lekarz zadecyduje, jak często pacjent będzie poddawany badaniom krwi.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli podczas leczenia lekiem Onureg wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:
- siniaczenie lub krwawienie – mogą być spowodowane małą liczbą krwinek zwanych płytkami krwi;
- gorączka – może być spowodowana zakażeniem w wyniku małej liczby białych krwinek, co może zagrażać życiu;
- biegunka, wymioty lub nudności (mdłości).

Lekarz może zadecydować o zmianie dawki bądź czasowym lub całkowitym przerwaniu leczenia lekiem Onureg. Lekarz może przepisać inne leki, aby złagodzić te objawy.

Dzieci i młodzież
Lek Onureg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Onureg a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Onureg może bowiem wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Onureg.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka podczas leczenia lekiem Onureg.

Ciąża
Nie należy stosować leku Onureg w czasie ciąży, ponieważ może być szkodliwy dla dziecka. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o zajściu w ciążę w trakcie leczenia.

Antykoncepcja
Kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku Onureg i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia tym lekiem. Mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania leku Onureg i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.

Lekarz omówi z pacjentem najbardziej odpowiednią metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią
Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Onureg, gdyż mogłoby to zaszkodzić dziecku.

Płodność
Lek Onureg może wpłynąć na zdolność do posiadania potomstwa. Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn lub narzędzi
Pacjent może czuć się zmęczony, osłabiony lub mieć problemy z koncentracją. W takim przypadku lub jeśli wystąpią inne działania niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn lub narzędzi.

Lek Onureg zawiera laktozę
Lek Onureg zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Onureg zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Onureg

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Ile leku przyjmować
- Zalecana dawka to 300 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.
- Lekarz może zmniejszyć dawkę do 200 mg raz na dobę.

Lek Onureg podaje się w cyklach leczenia trwających 28 dni.
- Lek Onureg przyjmuje się codziennie przez pierwsze 14 dni każdego 28-dniowego cyklu.
- Po tym czasie następuje 14-dniowa przerwa trwająca do końca cyklu.

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Onureg należy przyjmować. Lekarz może zdecydować o:
- przedłużeniu leczenia powyżej 14 dni w każdym cyklu leczenia;
- zmniejszeniu dawki lub tymczasowym przerwaniu leczenia;
- skróceniu leczenia do 7 dni.

Lek Onureg należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Lekarz poda pacjentowi lek, aby ograniczyć nudności (mdłości) i wymioty. Lek ten przyjmuje się 30 min przed przyjęciem każdej tabletki leku Onureg podczas pierwszego i drugiego cyklu leczenia. W razie potrzeby lekarz zaleci stosowanie tego leku przez dłuższy czas.

Przyjmowanie leku
- Lek Onureg należy przyjmować raz dziennie, o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.
- Aby upewnić się, że zostanie podana odpowiednia dawka, tabletek nie należy łamać, kruszyć, rozpuszczać ani żuć.
- Lek można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Jeśli po przyjęciu tabletki u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy przyjmować kolejnej dawki tego samego dnia. Zamiast tego należy poczekać do następnego dnia i przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

Jeśli proszek z pękniętej tabletki wejdzie w kontakt ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę mydłem i wodą. Jeśli proszek dostanie się do oczu, nosa lub ust, należy dokładnie przepłukać to miejsce wodą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Onureg
W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Jeśli to możliwe, należy zabrać ze sobą opakowanie leku i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Onureg
Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek Onureg o zwykłej porze, należy przyjąć zwykłą dawkę, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni tego samego dnia, a następną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub zwymiotowanej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Onureg
Nie należy przerywać przyjmowania leku Onureg, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli podczas leczenia lekiem Onureg wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:
- siniaczenie lub krwawienie – mogą być spowodowane małą liczbą krwinek zwanych płytkami krwi;
- gorączka – może być spowodowana zakażeniem w wyniku małej liczby białych krwinek, co może zagrażać życiu;
- biegunka, wymioty lub nudności (mdłości).

Inne możliwe działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10):
- zaparcia;
- ból brzucha;
- zakażenia nosa, zatok i gardła;
- zakażenie płuc;
- uczucie zmęczenia lub osłabienia;
- utrata apetytu;
- ból występujący w różnych częściach ciała – może mieć postać od ostrego bólu do tępego bólu;
- sztywność stawów;
- ból pleców.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10):
- grypa;
- zakażenie dróg moczowych;
- katar sienny;
- lęk;
- utrata wagi.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Onureg

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Onureg

- Substancją czynną leku jest azacytydyna. Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lub 300 mg azacytydyny.
- Pozostałe składniki to: kroskarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian (E572), mannitol (E421) i celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (E460, E551).
- Otoczka tabletki 200 mg – Opadry II pink zawierająca: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), laktozę jednowodną, glikol polietylenowy/makrogole (E1521), triacetynę (E1518) i tlenek żelaza czerwony (E172). Patrz punkt 2 „Lek Onureg zawiera sód".
- Otoczka tabletki 300 mg – Opadry II brown zawierająca: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171) laktozę jednowodną, glikol polietylenowy/makrogole (E1521), triacetynę (E1518), tlenek żelaza czerwony (E172), tlenek żelaza żółty (E172) i tlenek żelaza czarny (E172). Patrz punkt 2 „Lek Onureg zawiera sód".

Jak wygląda lek Onureg i co zawiera opakowanie

Onureg 200 mg tabletki powlekane są różowe i owalne, z nadrukiem „200" po jednej stronie i „ONU" po drugiej stronie.

Onureg 300 mg tabletki powlekane są brązowe i owalne, z nadrukiem „300" po jednej stronie i „ONU" po drugiej stronie.

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii aluminiowej.

Każde opakowanie zawiera 7 lub 14 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.