

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Onureg 200 mg filmom obalené tablety

Onureg 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Onureg 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg azacitidínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,61 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Onureg 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg azacitidínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,42 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Onureg 200 mg filmom obalené tablety

Ružová, oválna, filmom obalená tableta s veľkosťou 17,0 x 7,6 mm, s vyrazenou „200“ na jednej strane a „ONU“ na druhej strane.

Onureg 300 mg filmom obalené tablety

Hnedá, oválna, filmom obalená tableta s veľkosťou 19,0 x 9,0 mm, s vyrazenou „300“ na jednej strane a „ONU“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Onureg je indikovaný dospelým pacientom s akútnou myeloblastovou leukémiou (*acute myeloid leukaemia*, AML), u ktorých sa po indukčnej liečbe s konsolidačnou liečbou alebo bez nej dosiahla kompletná remisia (*complete remission*, CR) alebo kompletná remisia bez neúplnej úpravy krvného obrazu (*incomplete remission*, CRi) a ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) vrátane tých pacientov, ktorí sa rozhodnú transplantáciou nepokračovať, ako udržiavacia liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Onuregom má začať a sledovať lekár skúsený v oblasti používania chemoterapeutík.

Pri prvých 2 liečebných cykloch pacienti musia 30 minút pred každou dávkou Onuregu užiť antiemetikum. Profylaxia antiemetikom sa po 2 cykloch môže vynechať, ak nevoľnosť a vracanie nie sú prítomné (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 300 mg azacitidínu perorálne raz denne. Každý opakovaný cyklus pozostáva zo 14-dňového liečebného obdobia, po ktorom nasleduje 14-dňové obdobie bez podávania liečby (28-dňový liečebný cyklus).

V liečbe Onuregom sa má pokračovať dovtedy, kým sa v periférnej krvi alebo kostnej dreni nepozoruje viac ako 15 % blastov alebo do výskytu neprijateľnej toxicity (pozri pokyn o úprave dávkovacieho režimu pri relapse ochorenia).

Onureg sa nemá zamieňať za injekčnú formu azacitidínu z dôvodu rozdielov v expozícii, dávke a liečebnom režime. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča overiť si názov lieku, dávku a cestu podávania.

Laboratórne testy

Pred začatím liečby sa má vykonať vyšetrenie vykonať kompletného krvného obrazu. Sledovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča aj každý druhý týždeň počas prvých 2 cyklov (56 dní), každý druhý týždeň počas ďalších 2 cyklov po úprave dávky, a potom pred začatím nasledujúcich liečebných cyklov mesačne (pozri časť 4.4).

Úprava dávkovacieho režimu pri relapse ochorenia AML

V prípade relapsu ochorenia s prítomnosťou 5 % až 15 % blastov v periférnej krvi alebo v kostnej dreni sa spolu s klinickým zhodnotením môže zvážiť predĺženie dávkovacieho režimu zo 14 na 21 dní v rámci opakovaných 28-dňových cyklov. Počas akéhokoľvek 28-dňového obdobia sa dávka nesmie podávať dlhšie ako 21 dní. Liečba Onuregom sa má ukončiť, ak sa v periférnej krvi alebo v kostnej dreni pozoruje viac ako 15 % blastov alebo na základe rozhodnutia lekára.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Usmernenia na úpravu dávky z dôvodu hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií sa odporúčajú na základe klinických alebo laboratórnych nálezov (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Úpravy dávky z dôvodu hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií

Kritérium*	Odporúčaná postup
Neutropénia 4. stupňa alebo neutropénia 3. stupňa s horúčkou	<u>Prvý výskyt</u> • Prerušte podávanie Onuregu. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa počet neutrofilov upraví na 2. stupeň alebo nižší. • Použite podpornú liečbu, ako je podanie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (<i>granulocyte colony stimulating factor</i>, GCSF), podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4). <u>Výskyt v 2 po sebe nasledujúcich cykloch</u> • Prerušte podávanie Onuregu. Liečebný cyklus obnovte v zníženej dávke 200 mg po úprave počtu neutrofilov na 2. stupeň alebo nižší. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu naďalej pretrváva toxicita alebo sa opätovne objavuje, liečbu Onuregom ukončite. • Použite podpornú liečbu, ako je GCSF, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).
Trombocytopenia 4. stupňa alebo trombocytopenia 3. stupňa s krvácaním	<u>Prvý výskyt</u> • Prerušte podávanie Onuregu. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa počet trombocytov upraví na 2. stupeň alebo nižší. <u>Výskyt v 2 po sebe nasledujúcich cykloch</u> • Prerušte podávanie Onuregu. Liečebný cyklus obnovte v zníženej dávke 200 mg po úprave počtu trombocytov na 2. stupeň alebo nižší. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu Onuregom ukončite.

Kritérium*	Odporúčaný postup
Nevôľnosť, vracanie alebo hnačka 3. alebo vyššieho stupňa	• Prerušte podávanie Onuregu. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo nižší. • Použite podpornú liečbu, ako je antiemetická liečba a liečte hnačku pri nástupe symptómov (pozri časť 4.4). • V prípade opätovného výskytu udalosti prerušte podávanie dovtedy, kým nedôjde k jej úprave na 1. stupeň alebo nižší a dávku znížte na 200 mg. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu Onuregom ukončite.
Iné nehematologické udalosti 3. alebo vyššieho stupňa	• Prerušte podávanie Onuregu a poskytnite lekársku starostlivosť podľa miestnych odporúčaní. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo nižší. • V prípade opätovného výskytu toxicity prerušte podávanie Onuregu dovtedy, kým nedôjde k jej úprave na 1. stupeň alebo nižší a dávku znížte na 200 mg. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu Onuregom ukončite.

* 1. stupeň je mierny, 2. stupeň je stredne závažný, 3. stupeň je závažný, 4. stupeň je život ohrozujúci. Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými kritériami pre terminológiu nežiaducich udalostí, verzie 4.3, podľa Národného inštitútu pre rakovinu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky Onuregu alebo ak sa dávka neužije vo zvyčajnom čase, dávka sa má užiť čo najskôr v ten istý deň. Nasledujúca naplánovaná dávka sa má potom užiť vo zvyčajnom čase nasledujúci deň. Počas toho istého dňa sa nemajú užiť dve dávky.

Ak dôjde k vyvráteniu dávky, v ten istý deň sa nesmie užiť ďalšia dávka. Namiesto toho sa vráťte k zvyčajnému času podania dávky nasledujúci deň.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Onureg sa môže podávať pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky na začiatku liečby (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín (BIL) $\leq$ horný limit normálnej hodnoty (*upper limit of normal*, ULN) a hladinou aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN alebo BIL 1 až $1,5 \times$ ULN a akoukoľvek hladinou AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou (BIL $>$ $1,5$ až $3 \times$ ULN) a závažnou poruchou funkcie pečene (BIL $>$ $3 \times$ ULN) sa majú častejšie sledovať nežiaduce reakcie a má sa vykonať príslušná úprava dávky (pozri tabuľku 1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Onuregu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Onureg je na perorálne použitie.

Onureg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať vcelku a zapíjať pohárom vody v približne rovnakom čase každý deň. Nemajú sa deliť, drviť, rozpúšťať ani žuvať (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita

Liečba Onuregom sa môže spájať s neutropéniou, trombocytopéniou a febrilnou neutropéniou (frekvencie pozri v časti 4.8). Na zvládnutie hematologických toxicít môže byť nevyhnutné prerušenie podávania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby Onuregom. Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Pacientov s nízkym počtom trombocytov je potrebné poučiť, aby hlásili včasné prejavy alebo symptómy krvácania. Na základe individuálnych charakteristík pacienta, odpovede na liečbu a v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami sa má poskytnúť podporná liečba, ako sú antibiotiká a/alebo antipyretiká na liečbu infekcie/horúčky a pri neutropénii sa má podať GCSF (pozri časti 4.2 tabuľka 1).

Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálne toxicity boli najčastejšími nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Onuregom (pozri časť 4.8). Pacientom sa má podávať profylaktická antiemetická liečba počas prvých 2 cyklov liečby Onuregom (pozri časť 4.2). Hnačka sa má liečiť okamžite pri nástupe symptómov. Na zvládnutie gastrointestinálnych toxicít môže byť nevyhnutné prerušenie podávania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby Onuregom (pozri časť 4.2).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe. Muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 3 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.6).

Intolerancia laktózy

Tablety Onuregu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie liekových interakcií s azacitidínom.

V prípade súbežného podania s inými antineoplastickými látkami sa odporúča opatrnosť a sledovanie, keďže nemožno vylúčiť antagonistický, aditívny ani synergický farmakodynamický účinok. Tieto účinky môžu závisieť od dávky, poradia alebo režimu dávkovania.

Pri súbežnom podávaní s inhibítorom protónovej pumpy (omeprazolom) bola expozícia Onuregu ovplyvnená minimálne. Pri súbežnom podávaní Onuregu s inhibítormi protónovej pumpy alebo s inými liečivami upravujúcimi pH sa preto nevyžaduje úprava dávky.

Štúdia azacitidínu *in vitro* s ľudskými pečevnými frakciami naznačila, že azacitidín nebol metabolizovaný izoformami cytochrómu P450 (CYP). Interakcie s induktormi alebo inhibítormi CYP sa preto považujú za nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Klinicky významné inhibičné alebo indukčné účinky azacitidínu na metabolizmus substrátov cytochrómu P450 nie sú pravdepodobné (pozri časť 5.2). Pri súbežnom podávaní Onuregu so substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie proti karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), prenášačov organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT) OAT1 a OAT3, polypeptidov prenášajúcich organické anióny (*organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 a OATP1B3 alebo prenášačov organických kationov (*organic cation transporter*, OCT) OCT2 sa neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

Azacitidín nie je substrátom P-gp, preto sa neočakáva, že bude interagovať s induktormi alebo inhibítormi P-gp.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe. Muži majú byť poučení, aby sa vyhli splodeniu dieťaťa počas liečby a že musia počas liečby a ešte 3 mesiace po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Onuregu u gravidných žien. Štúdie na myšiach a potkanoch preukázali reprodukčnú a vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a jeho mechanizmu účinku sa Onureg neodporúča počas gravidity (najmä počas prvého trimestra, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné) a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Prínosy liečby sa majú v každom individuálnom prípade zvážiť vzhľadom na možné riziko pre plod. Ak pacientka alebo partnerka otehotnie počas užívania Onuregu, má byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa azacitidín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Z dôvodu potenciálne závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa je dojčenie počas liečby Onuregom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve azacitidínu na plodnosť ľudí. U zvierat boli dokumentované nežiaduce účinky azacitidínu na plodnosť samcov (pozri časť 5.3). Pacientom, ktorí si želajú splodiť dieťa, sa má odporučiť, aby pred začatím liečby Onuregom vyhľadali reprodukčné poradenstvo a využili uchovanie vajíčok alebo spermií zmrazením.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onureg má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní Onuregu sa hlásila únava. Preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú nevoľnosť (64,8 %), vracanie (59,7 %), hnačka (50,4 %), neutropénia (44,5 %), únava/asténia (44,1 %)⁵, zápcha (38,6 %), trombocytopenia (33,5 %), bolesť brucha (21,6 %)⁴, infekcia dýchacích ciest (17 %)², artralgia (13,6 %), znížená chuť do jedla (12,7 %), febrilná neutropénia (11,9 %), bolesť chrbta (11,9 %), leukopénia (10,6 %), bolesť v končatine (10,6 %) a pneumónia (10,2 %)¹.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 16,1 % pacientov užívajúcich Onureg. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú febrilná neutropénia (6,8 %) a pneumónia (5,1 %)¹.

K trvalému ukončeniu liečby Onuregom z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 6,8 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vyžadujúcimi si trvalé ukončenie liečby sú nevoľnosť (2,1 %), hnačka (1,7 %) a vracanie (1,3 %).

K prerušeniam podávania z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 36,4 % pacientov užívajúcich Onureg. Nežiaduce reakcie vyžadujúce si prerušenie podávania zahŕňajú neutropéniu (19,9 %), trombocytopeniu (8,5 %), nevoľnosť (5,5 %), hnačku (4,2 %), vracanie (3,8 %), pneumóniu (3,4 %)¹, leukopéniu (2,5 %), febrilnú neutropéniu (2,1 %) a bolesť brucha (2,1 %)⁴.

K zníženiu dávky z dôvodu obdobia výskytu nežiaducej reakcie došlo u 14 % pacientov užívajúcich Onureg. Nežiaduce reakcie vyžadujúce si zníženie dávky zahŕňali neutropéniu (5,5 %), hnačku (3,4 %), trombocytopeniu (1,7 %) a nevoľnosť (1,7 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené kategórie frekvencií nežiaducich reakcií hlásených v pivotnej štúdii s Onuregom fázy 3. Onureg užívalo celkovo 236 pacientov. V skupine s Onuregom bol medián dĺžky liečby 11,6 mesiacov (rozmedzie: 0,5 až 74,3 mesiacov).

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke podľa najvyššej pozorovanej frekvencie.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov s AML užívajúcich udržiavaciu liečbu Onuregom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia všetkých stupňov ^a
Infekcie a nákazy	Veľmi časté pneumónia ^{1,6} , infekcia dýchacích ciest ² Časté chrípka, infekcia močových ciest ³ , bronchitída, rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté neutropénia, trombocytopenia ⁶ , febrilná neutropénia ⁶ , leukopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté Úzkosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, bolesť brucha ⁴
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté artralgia, bolesť chrbta, bolesť v končatine

Trieda orgánových systémov	Frekvencia všetkých stupňov ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté únava/asténia ⁵
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté pokles telesnej hmotnosti

^a Všetky nežiaduce udalosti s minimálne 5 % pacientov v skupine s Onuregom a s frekvenciou o minimálne 2 % vyššou ako v skupine s placebo.

¹ Skupinové pojmy zahŕňajú pneumóniu, bronchopulmonálnu aspergilózu, infekciu pľúc, pneumóniu spôsobenú hubou *Pneumocystis jirovecii*, atypickú pneumóniu, bakteriálnu pneumóniu a mykotickú pneumóniu.

² Skupinové pojmy zahŕňajú infekciu horných dýchacích ciest, infekciu dýchacích ciest a vírusovú infekciu dýchacích ciest.

³ Skupinové pojmy zahŕňajú infekciu močových ciest, bakteriálnu infekciu močových ciest, infekciu močových ciest spôsobenú baktériou *Escherichia* a cystitídu.

⁴ Skupinové pojmy zahŕňajú bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu a gastrointestinálnu bolesť.

⁵ Skupinové pojmy zahŕňajú únavu a asténiu.

⁶ Nežiaduce reakcie, z ktorých sa minimálne jedna považovala za život ohrozujúcu (ak bola výsledkom reakcie smrť, je zahrnutá do prípadov smrti).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologická toxicita

U pacientov liečených Onuregom boli často hlásenými nežiaducimi reakciami nový výskyt neutropénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (41,1 %), nový výskyt trombocytopénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (22,5 %) alebo nový výskyt febrilnej neutropénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (11,4 %). U pacientov užívajúcich Onureg sa prvý výskyt neutropénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov objavil u 19,9 % pacientov, prvý výskyt trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 10,6 % pacientov a prvý výskyt febrilnej neutropénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 1,7 % pacientov. Pozri časť 4.2 ohľadom usmernení týkajúcich sa sledovania a liečby.

Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálne toxicity boli najčastejšími nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Onuregom. U pacientov liečených Onuregom sa vyskytla nevoľnosť (64,8 %), vracanie (59,7 %) a hnačka (50,4 %). U pacientov liečených Onuregom sa hnačka 3. alebo vyššieho stupňa objavila u 5,1 % pacientov, vracanie 3. alebo vyššieho stupňa u 3,0 % pacientov a nevoľnosť 3. alebo vyššieho stupňa u 2,5 % pacientov. U pacientov užívajúcich Onureg sa prvý výskyt nevoľnosti 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov objavil u 1,7 % pacientov, prvý výskyt vracania 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 3,0 % pacientov a prvý výskyt hnačky 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 1,3 % pacientov. Pozri časť 4.2 ohľadom usmernení týkajúcich sa sledovania a liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacienta náležite sledovať krvný obraz a podľa potreby sa mu má poskytnúť podporná liečba v súlade s miestnymi odporúčaniami. Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie Onuregom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, antimetabolity, analógy pyrimidínu; ATC kód: L01BC07

Mechanizmus účinku

Azacitidín je inhibítor DNA metyltransferázy a epigenetický modifikátor. Po absorpcii bunkami a enzymatickej biotransformácii na nukleotidové trifosfáty sa azacitidín inkorporuje do DNA a RNA. Inkorporáciou azacitidínu do DNA AML buniek došlo prostredníctvom inhibície DNA metyltransferáz a znížením metylácie DNA k modifikácii epigenetických dráh. To viedlo k zmene v expresii génov vrátane opätovnej expresie génov regulujúcich potláčanie nádoru, imunitné dráhy, bunkový cyklus a diferenciáciu buniek. Inkorporáciou azacitidínu do RNA AML buniek dochádza k inhibícii RNA metyltransferázy, zníženiu metylácie RNA, zníženiu stability RNA a k zníženiu syntézy proteínov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Onuregu boli skúmané v multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) s dvojito zaslepeným, randomizovaným dizajnom s paralelnými skupinami, ktorá hodnotila Onureg ako udržiavaciu liečbu u pacientov s AML v porovnaní s placebom. Zaradení boli pacienti s AML *de novo*, s AML vyskytujúcou sa sekundárne po predchádzajúcej diagnóze myelodysplastických syndrémov (MDS) alebo chronickej myelomonocytickej leukémie (CMML); pacienti boli vo veku ≥ 55 rokov a dosiahli prvú kompletnú remisiu (CR) alebo kompletnú remisiu s neúplnou úpravou krvného obrazu (*incomplete remission*, CRi) počas 4 mesiacov (+/- 7 dní) po intenzívnej indukčnej chemoterapii s konsolidačnou liečbou alebo bez nej. Pacienti neboli v čase randomizácie vhodní na HSCT, čo zahŕňalo pacientov, ktorí nemali darcu transplantátu alebo ktorí si vybrali nepokračovať s HSCT.

V oboch liečených skupinách dostávali pacienti najlepšiu podpornú starostlivosť podľa uváženia jej nevyhnutnosti skúšajúcim. Najlepšia podporná starostlivosť okrem iného zahŕňala liečbu transfúziami erytrocytov (*red blood cell*, RBC), transfúziami trombocytov, použitie látky stimulujúcej erytropoézu, antibiotiká, protívirusovú a/alebo antitumorovú liečbu, GCSF, antiemetickú liečbu a podporu výživy.

Pacientom, ktorí po intenzívnej indukčnej liečbe s konsolidačnou liečbou alebo bez nej dosiahli CR/CRi, bol podaný Onureg v dávke 300 mg (N = 236) alebo placebo (N = 233) jedenkrát denne počas 1. až 14. dňa každého 28-dňového cyklu. V prípade relapsu ochorenia (5 % až 15 % blastov v periférnej krvi alebo kostnej dreni), došlo na základe rozhodnutia lekára k predĺženiu dávkovacieho režimu na 21 dní v rámci opakujúcich sa 28-dňových liečebných cyklov. Liečba pokračovala do progresie ochorenia (viac ako 15 % blastov pozorovaných v periférnej krvi alebo kostnej dreni) alebo do neprijateľnej toxicity.

Do skupiny liečenej Onuregom a placebom bolo v pomere 1:1 randomizovaných celkovo 472 pacientov. Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v populácii pacientov s AML boli medzi liečenými skupinami vyrovnané, ako je uvedené v tabuľke 3. Medián dĺžky liečby bol 11,6 mesiacov (rozmedzie: 0,5 až 74,3 mesiacov) v skupine s Onuregom *oproti* 5,7 mesiacom (rozmedzie: 0,7 až 68,5 mesiacov) v skupine s placebom. U celkovo 51 pacientov (21 %) užívajúcich Onureg a 40 pacientov (17 %) užívajúcich placebo došlo z dôvodu relapsu ochorenia AML k predĺženiu ich dávkovacieho režimu na 300 mg denne počas 21 dní.

Zo 469 liečených pacientov v štúdie fázy 3 bolo 61 % (285/469) vo veku 65 rokov alebo starších a 11 % (51/469) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa celkovo nepozorovali žiadne rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti Onuregu.

Tabuľka 3: Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky týkajúce sa ochorenia v štúdiu CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Vek (roky)		
Medián (min., max.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Veková kategória, n (%)		
< 65 rokov	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 rokov až < 75 rokov	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 rokov	28 (11,8)	24 (10,3)
Pohlavie, n (%)		
Muži	118 (49,6)	127 (54,3)
Ženy	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Belosi	216 (90,8)	197 (84,2)
Černosi alebo Afroameričania	2 (0,8)	6 (2,6)
Aziati	6 (2,5)	20 (8,5)
Iná	12 (5,0)	11 (4,7)
Nezískané alebo nenahlásené	2 (0,8)	0 (0)
Stav výkonnosti podľa 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)
Stav cytogenetického rizika pri diagnóze, n (%)		
Stredné riziko ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Nízke riziko ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Úvodná klasifikácia AML, n (%)		
AML s opakujúcimi sa genetickými poruchami	39 (16,4)	46 (19,7)
AML so zmenami súvisiacimi s myelodyspláziou	49 (20,6)	42 (17,9)
Myeloidné novotvary súvisiace s liečbou	2 (0,8)	0 (0)
AML bez inej špecifikácie	148 (62,2)	145 (62,0)
Chýbajúci údaj	0 (0)	1 (0,4)
Typ AML, n (%)		
Primárna (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundárna	25 (10,5)	18 (7,7)
Stav MRD pri randomizácii³, n (%)		
Negatívny	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitívny	103 (43,3)	116 (49,6)
Chýbajúci údaj	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akútna myelogénna leukémia, MDS = myelodysplastický syndróm, CMML = chronická myelomonocytická leukémia, ECOG = Východná spolupracujúca onkologická skupina (*Eastern cooperative oncology group*), CR = morfológická CR, CRi = morfológická kompletná remisia s neúplnou úpravou krvného obrazu

¹ Stredné riziko bolo definované ako normálna cytogenetika +8, t(9; 11), inak nedefinované.

² Nízke riziko bolo definované ako komplex (≥ 3 porúch): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9; 11); inv(3); t(3; 3); t(6; 9); alebo t(9; 22). Zdroj pre stredné a nízke riziko: Usmernenia Národnej komplexnej onkologickej siete pre klinickú prax v onkológii pri AML.

³ Stav MRD v kostnej dreni bol meraný počas skríningového obdobia pomocou prietokovej cytometrie s citlivosťou 0,1 %.

Väčšina pacientov v skupine liečenej Onuregom (78 %) a aj v skupine liečenej placebom (82 %) po indukčnej liečbe užívala konsolidačnú liečbu; viac ako 90 % z týchto pacientov v každej liečenej skupine užilo po indukčnej liečbe 1 alebo 2 cykly konsolidačnej liečby (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Konsolidačná liečba v štúdiu CC-486-AML-001

Parameter	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Užívanie konsolidačnej liečby po indukčnej liečbe		
Áno, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cyklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cykly, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cykly, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nie, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Stav CR / CRi pri randomizácii		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Bez CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Chýbajúci údaj, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = kompletná remisia; CRi = morfológická CR s neúplnou úpravou krvného obrazu.

^a Tito pacienti mali na začiatku menej ako 5 % blastov v kostnej dreni a počet ANC < 1 x 10⁹ ako aj počet trombocytov < 100 x 10⁹.

Účinnosť Onuregu u dospelých pacientov s AML bola stanovená na základe celkového prežívania (*overall survival*, OS) a prežívania bez relapsu (*relapse-free survival*, RFS).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdiu CC-486-AML-001 (populácia ITT)

Koncové ukazovatele	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Celkové prežívanie		
Udalosti OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Medián OS, v mesiacoch (95 % IS)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Pomer rizika (95 % IS)	0,69 (0,55; 0,86)	
Hodnota p	0,0009	
Prežívania bez relapsu		
Udalosti, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medián RFS, v mesiacoch (95 % IS)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Pomer rizika (95 % IS)	0,65 (0,52; 0,81)	
hodnota p	0,0001	
Čas do relapsu		
V relapse, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Medián času do relapsu v mesiacoch, (95 % IS)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)

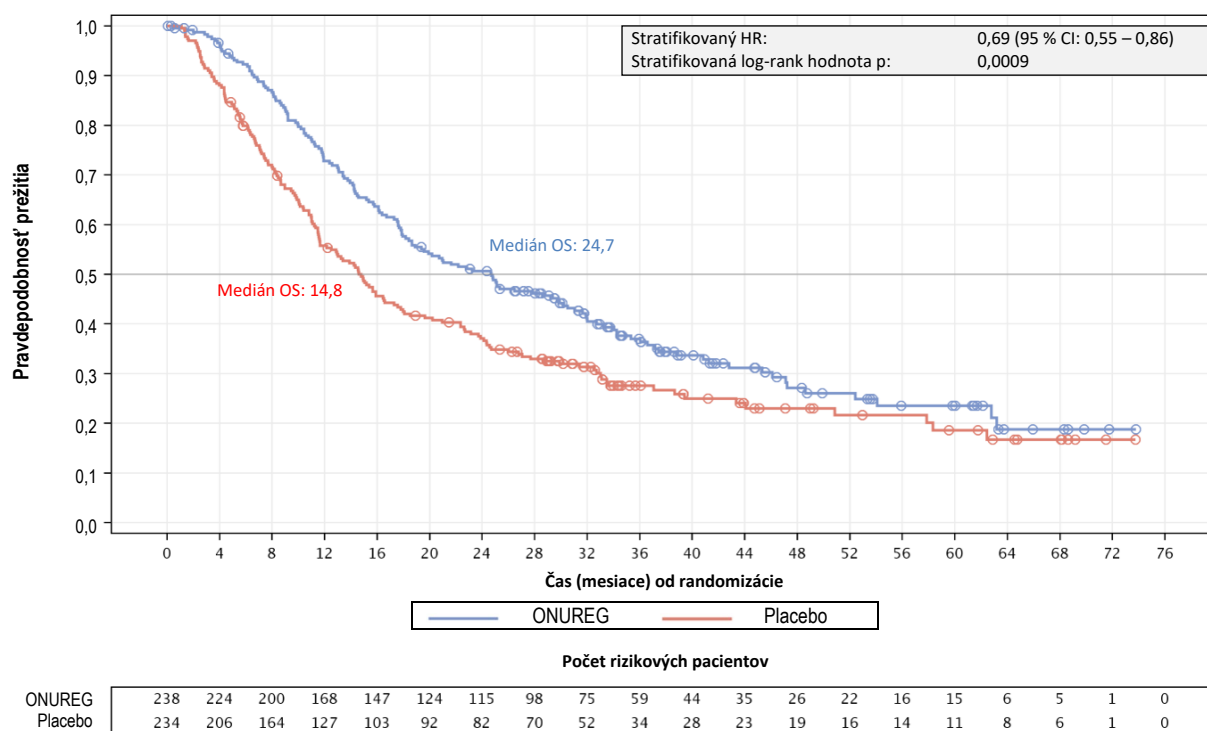
Koncové ukazovatele	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Čas do ukončenia liečby		
Ukončenie liečby, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Medián času do ukončenia liečby, v mesiacoch (95 % IS)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Ukončenie liečby – relaps ochorenia, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IS = interval spoľahlivosti

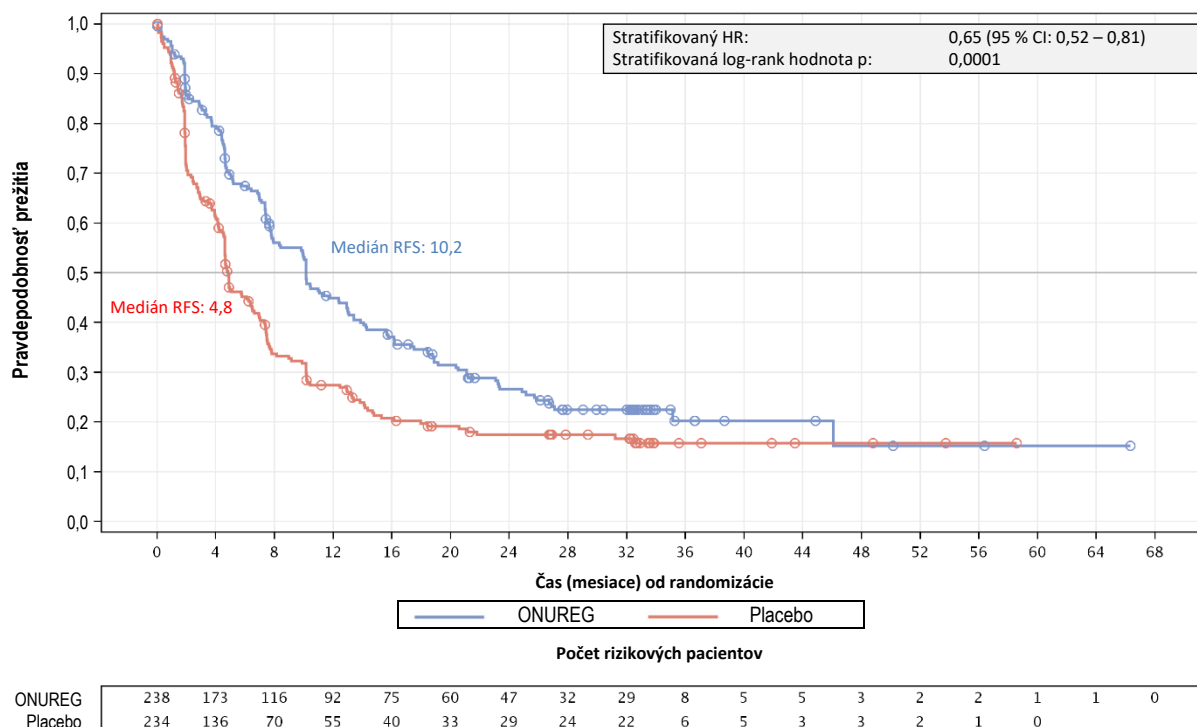
V analýzach OS a RFS vykonaných vo vopred špecifikovanej podskupine sa preukázal konzistentný účinok liečby pri Onuregu naprieč demografickými podskupinami a podskupinami súvisiacimi s ochorením vrátane východiskového cytogenetického rizika, počtu absolvovaných predchádzajúcich cyklov konsolidačnej liečby a stavu CR/CRI.

Výsledky OS (pozri obrázok 1) a RFS (pozri obrázok 2) znázorňujú Kaplanove-Meierove krivky.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania: Onureg oproti placebo (populácia ITT)



Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez relapsu: Onureg *oproti* placebo (populácia ITT)



U pacientov s dávkovacím režimom predĺženým na 300 mg počas 21 dní z dôvodu relapsu ochorenia bol medián OS (22,8 mesiacov pri Onuregu a 14,6 mesiacov pri placebe) a medián RFS (7,4 mesiacov pri Onuregu a 4,6 mesiacov pri placebe) porovnateľný s celkovými výsledkami štúdie.

Onureg preukázal priaznivý účinok liečby na OS v porovnaní s placebom u pacientov, ktorí dosiahli minimálne reziduálne ochorenie (*minimal residual disease*, MRD) a aj u pacientov, ktorí nedosiahli MRD. Účinok liečby na OS bol výraznejší u pacientov, ktorí dosiahli MRD (HR = 0,69; 95 % IS: 0,51; 0,93) ako u pacientov, ktorí nedosiahli MRD (HR = 0,81; 95 % IS: 0,59; 1,12).

Kvalita života súvisiaca so zdravím (Health related quality of life, HRQoL)

HRQoL bola hodnotená pomocou škály únavy na funkčné zhodnotenie liečby chronického ochorenia (*Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale*, škála únavy-FACIT) a indexu utility zdravia (*Five Dimensions Three Levels*, EQ-5D-3L) a vizuálnej analógovej stupnice (*visual analogue scale*, VAS). Na začiatku mali pacienti nízku úroveň únavy a dobrú úroveň HRQoL, ktoré boli vo všeobecnosti porovnateľné s úrovňami v celkovej populácii podobného veku. V porovnaní s východiskovým stavom ako aj s placebom sa táto úroveň HRQoL v priebehu času pri Onuregu udržiavala. Zistilo sa, že čas do definitívneho zhoršenia a aj podiel pacientov pociťujúcich klinicky významné zhoršenie je medzi pacientmi užívajúcimi Onureg a placebo podobný. Celkovo zistenia preukazujú, že HRQoL bola medzi skupinou liečenou Onuregom a skupinou liečenou placebom podobná, bez klinicky významného zhoršenia v priebehu času.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Expozícia bola vo všeobecnosti lineárna so zvýšeniami systémovej expozície priamo úmernými dávkou; pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita. Geometrický priemer (koeficient zmeny [%CV]) hodnoty C_{max} po perorálnom podaní 300 mg jednorazovej dávky bol 145,1 ng/ml (63,7) a hodnota AUC 241,6 ng h/ml (64,5). Opakované podávanie dávky v odporúčanom dávkovacom režime nevedlo k akumulácii liečiva. Absorpcia azacitidínu bola rýchla s mediánom T_{max} 1 hodina po podaní dávky. Priemerná biologická dostupnosť po perorálnom užití bola v porovnaní so subkutánnym (s.c.) podaním približne 11 %.

Vplyv potravy

Vplyv potravy na expozíciu Onuregu bol minimálny. Onureg sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Po perorálnom podaní osobe s telesnou hmotnosťou 70 kg bol geometrický priemer zdanlivého distribučného objemu 12,6 l/kg. Väzba azacitidínu na plazmatické bielkoviny bola 6 až 12 %.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* sa nezdá, že je metabolizmus azacitidínu sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP). Azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii prostredníctvom cytidindeaminázy.

Eliminácia

Geometrický priemer zdanlivého klírensu bol 1 242 l/h a geometrický priemer biologického polčasu bol približne 0,5 hodín. Po intravenóznom podaní azacitidínu značeného ^{14}C 5 pacientom s nádorovým ochorením sa kumulatívne močom vylúčilo 85 % rádioaktívne značenej dávky. Stolicou sa vylúčilo < 1 % podanej rádioaktívne značenej dávky počas 3 dní. V priemere 50 % rádioaktívne značenej dávky sa po subkutánnom podaní ^{14}C -azacitidínu vylúčilo močom. Množstvo nezmeneného azacitidínu vylúčeného močom v porovnaní s dávkou bolo < 2 % buď po subkutánnom (s.c.) alebo perorálnom podaní. Vylučovanie stolicou po perorálnom podaní sa nestanovovalo.

Farmakodynamické účinky

Epigenetický regulačný účinok azacitidínu na zníženie celkovej metylácie DNA v krvi sa udržiaval pri predĺženej expozícii 300 mg denne podávanej počas 14 alebo 21 dní v rámci 28-dňového cyklu pri myeloidných nádorových ochoreniach vrátane pacientov s AML zo štúdie 1./2. fázy. Medzi plazmatickou expozíciou azacitidínu a farmakodynamickým účinkom zníženia celkovej metylácie DNA v krvi sa pozorovala pozitívna korelácia.

Osobitné populácie

Starší pacienti

V analýze populačnej farmakokinetiky (PK) 286 pacientov s AML nemal vek (46 až 93 rokov) klinicky významné účinky na PK Onuregu. Bez ohľadu na vek sa preto úprava dávky Onuregu nevyžaduje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Nie je pravdepodobné, že porucha funkcie pečene ovplyvňuje PK v klinicky významnom rozsahu, keďže azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii prostredníctvom cytidindeaminázy. V analýze populačnej PK sa stanovilo, že AST (8 až 155 U/l), ALT (5 až 185 U/l) a mierna porucha funkcie pečene ($\text{BIL} \leq \text{ULN}$ a $\text{AST} > \text{ULN}$ alebo $\text{BIL} 1 \text{ až } 1,5 \times \text{ULN}$ a akákoľvek hladina AST) nemá žiadne klinicky významné účinky na PK azacitidínu. Účinky stredne závažnej až ťažkej poruchy funkcie pečene ($\text{BIL} > 1,5 \times \text{ULN}$ a akákoľvek hladina AST) na PK azacitidínu nie sú známe.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s nádorovým ochorením sa porovnávala PK azacitidínu po subkutánnom podávaní dávky 75 mg/m²/deň (1. až 5. deň) u 6 pacientov s normálnou funkciou obličiek ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$) a u 6 pacientov so závažnou poruchou obličiek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$). Závažná porucha funkcie obličiek zvýšila expozíciu azacitidínu o približne 70 % po jednorazovom podaní a o 41 % po opakovaných subkutánných podaniach. Toto zvýšenie expozície nekorelovalo so zvýšením miery výskytu nežiaducich udalostí.

V analýze populačnej PK po podaní Onuregu v dávke 300 mg sa stanovilo, že pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{CLcr}: \geq 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min}$) mali plazmatickú AUC azacitidínu zvýšenú o 19 %, pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CLcr}: \geq 30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min}$) o 25 % a pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CLcr}: < 30 \text{ ml/min}$) o 38 %. Vplyv ťažkej poruchy

funkcie obličiek na Onureg bol podobný ako vo vyššie uvedenej klinickej štúdii s poruchou funkcie obličiek s injekčne podávaným azacitidínom (~40 % zvýšenie AUC). Expozícia azacitidínu (AUC) je približne o 75 % nižšia po perorálnom podaní v porovnaní s expozíciou dosiahnutou po s.c. podaní; zvýšenie expozície o približne 40 % po perorálnom podaní sa preto stále považuje za bezpečné a znesiteľné. Preto sa u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávky Onuregu.

Rasa/etnický pôvod

Vplyvy rasy/etnického pôvodu na PK Onuregu nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 14-dňovej štúdii perorálnej toxicity na psoch sa mortalita objavila pri dávkach 8 a 16 mg/m²/deň. Maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose*, MTD) bola 4 mg/m²/deň. Pri 1 alebo všetkých dávkach sa pozorovala pancytopenia, ktorá korelovala s hypopláziou kostnej drene, lymfoidná deplécia, dilatácia žľazy/lúmenu a jednobunková nekróza v kryptách sliznice tenkého a hrubého čreva a/alebo centrilobulárna hepatocelulárna vakuolizácia. Pri MTD sa tieto nálezy čiastočne alebo úplne upravili po 3 týždňoch. Po parenterálnych podaniach azacitidínu v porovnateľných rozmedziach dávky sa mortalita a toxicita v podobných cieľových orgánoch pozorovala u hlodavcov, psov a opíc. Predklinické údaje zo štúdií toxicity opakových dávok s azacitidínom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Azacitidín indukuje génové mutácie aj chromozómové aberácie v bunkových systémoch baktérií a cicavcov *in vitro*. Potenciálna karcinogenita azacitidínu sa hodnotila na myšiach a potkanoch. Azacitidín vyvolával vznik nádorov hematopoetického systému u samíc myší pri intraperitoneálnom podávaní 3-krát týždenne počas 52 týždňov. Zvýšený výskyt nádorov v lymforetikulárnom systéme, pľúcach, mliečnych žľazách a koži sa pozoroval u myší liečených azacitidínom podávaným intraperitoneálne počas 50 týždňov. Štúdia tumorogenicity na potkanoch odhalila zvýšený výskyt testikulárnych nádorov.

Štúdie zamerané na skorú embryotoxicitu u myší odhalili 44 % výskyt vnútromaternicových embryonálnych úmrtí (zvýšená resorpcia) po podaní jednej intraperitoneálnej injekcie azacitidínu počas organogenézy. U myší, ktorým sa podával azacitidín v čase uzatvorenia tvrdého podnebia alebo pred ním, sa zistili vývojové poruchy mozgu. U potkanov azacitidín nespôsobil žiadne nežiaduce reakcie pri podávaní pred uhniezdením oplodneného vajíčka, bol však jednoznačne embryotoxický pri podávaní počas organogenézy. Poškodenia plodu počas organogenézy u potkanov zahŕňali: anomálie centrálného nervového systému (CNS) (exencefália/encefalokéla), anomálie končatín (mikromélia, vbočená noha, syndaktília, oligodaktília) a iné (mikroftalmia, mikrogнатia, gastroschíza, edém a poruchy rebier).

Podávanie azacitidínu samcom myší pred párením s neliečenými samicami myší viedlo k zníženiu plodnosti a strate potomstva počas následného embryonálneho a postnatálneho vývinu. Liečba samcov potkanov viedla k zníženiu hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov, zníženiu počtu spermií, zníženiu frekvencie gravidity, zvýšeniu počtu poškodených embryí a k zvýšeným stratám embryí u oplodnených samíc (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Stearát horečnatý (E572)

Manitol (E421)

Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (E460, E551)

Obal Onuregu 200 mg tablety

Ružová Opadry II obsahuje:

Hypromelózu (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Laktóza, monohydrát

Polyetylén glykol/makrogoly (E1521)

Triacetín (E1518)

Červený oxid železitý (E172)

Obal Onuregu 300 mg tablety

Hnedá Opadry II obsahuje:

Hypromelózu (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Laktóza, monohydrát

Polyetylén glykol/makrogoly (E1521)

Triacetín (E1518)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené do nylonových (OPA)/polyvinylchloridových (PVC) hliníkových blistrov s pretláčacou hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia so 7 alebo 14 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Onureg je cytotoxický liek. Ak sa prášok z filmom obalených tabliet dostane do kontaktu s kožou, koža sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa prášok dostane do kontaktu so sliznicami, miesto sa má dôkladne opláchnuť vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Onureg 200 mg filmom obalené tablety
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmom obalené tablety
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. jún 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Onureg 200 mg filmom obalené tablety
azacitidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg azacitidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

Tablety nedrťte, nedrvtvte, nerozpúšťajte ani nežuňte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: zaobchádzajte s opatrnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1556/001 (veľkosť balenia so 7 filmom obalenými tabletami)
EU/1/21/1556/002 (veľkosť balenia so 14 filmom obalenými tabletami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onureg 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Onureg 300 mg filmom obalené tablety
azacitidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg azacitidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

Tablety nedrťte, nedrvtvte, nerozpúšťajte ani nežuňte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: zaobchádzajte s opatrnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1556/003 (veľkosť balenia so 7 filmom obalenými tabletami)
EU/1/21/1556/004 (veľkosť balenia so 14 filmom obalenými tabletami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Onureg 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Onureg 200 mg tablety
azacitidín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Onureg 300 mg tablety
azacitidín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Onureg 200 mg filmom obalené tablety

Onureg 300 mg filmom obalené tablety

azacitidín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Onureg a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Onureg
3. Ako užívať Onureg
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onureg
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onureg a na čo sa používa

Čo je Onureg

Onureg je liek proti nádorovému ochoreniu, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných „antimetabolity“. Onureg obsahuje liečivo „azacitidín“.

Na čo sa Onureg používa

Onureg sa používa na liečbu dospelých pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML). Ide o formu nádorového ochorenia, ktorá postihuje kostnú dreň a môže spôsobiť problémy s normálnou tvorbou krvných buniek.

Onureg sa používa na udržanie kontroly nad ochorením (remisia – čas, kedy je ochorenie menej závažné alebo nie je aktívne).

Ako Onureg pôsobí

Onureg pôsobí tak, že zabraňuje rastu nádorových buniek. Azacitidín, ktorý je v Onuregu liečivom, pôsobí tak, že mení spôsob, akým bunka zapína a vypína gény. Znižuje aj tvorbu nového genetického materiálu (RNA a DNA). Predpokladá sa, že tieto účinky zabraňujú rastu nádorových buniek pri leukémii.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa pôsobenia Onuregu alebo toho, prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Onureg

Neužívajte Onureg

- ak ste alergický na azacitidín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Vyšetrenia krvi

Pred začatím liečby Onuregom a počas liečby Onuregom vám vykonajú vyšetrenia krvi, aby sa skontrolovalo, či máte dostatok krviniek, a či vám správne pracujú pečeň a obličky. Váš lekár rozhodne, ako často vám budú vyšetrenia krvi robiť.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás počas liečby Onuregom objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- podliatiny alebo krvácanie – môžu byť spôsobené nízkym počtom krviniek nazývaných „krvné doštičky“.
- horúčka – môže byť v dôsledku infekcie, ako výsledok nízkych hladín bielych krviniek, čo môže byť život ohrozujúce.
- hnačka, vracanie alebo nevoľnosť (pocit na vracanie).

Možno bude potrebné, aby váš lekár zmenil dávku, liečbu prerušil alebo úplne ukončil liečbu Onuregom. Lekár vám môže predpísať iné lieky na zvládnutie týchto príznakov.

Deti a dospievajúci

Onureg sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Onureg

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že Onureg môže ovplyvniť účinok niektorých iných liekov. Aj niektoré iné lieky môžu ovplyvniť účinok Onuregu.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Počas liečby Onuregom muži nesmú splodiť dieťa.

Tehotenstvo

Neužívajte Onureg počas tehotenstva, pretože môže byť škodlivý pre dieťa. Ak otehotníte počas liečby, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Antikoncepcia

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, máte používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby Onuregom a až do 6 mesiacov po liečbe Onuregom. Muži musia používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby Onuregom a až do 3 mesiacov po liečbe Onuregom.

Váš lekár sa s vami porozpráva o metóde antikoncepcie, ktorá bude pre vás najvhodnejšia.

Dojčenie

Počas užívania Onuregu nedojčíte, môže to byť škodlivé pre vaše dieťa.

Plodnosť

Onureg môže ovplyvniť vašu plodnosť. Pred jeho použitím sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov alebo nástrojov

Môžete pociťovať únavu, slabosť alebo môžete mať problémy so sústredením. Ak sa toto u vás objaví alebo ak máte iné vedľajšie účinky, nevedzte vozidlá a neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Onureg obsahuje laktózu

Onureg obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Onureg obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Onureg

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Akú dávku užiť

- Odporúčaná dávka je 300 mg užívaných ústami jedenkrát denne.
- Lekár vám môže dávku znížiť na 200 mg jedenkrát denne.

Onureg sa podáva v 28-dňových liečebných cykloch.

- Onureg užívajte každý deň počas prvých 14 dní 28-dňového cyklu.
- Potom do konca cyklu nasleduje 14-dňové obdobie bez liečby.

Lekár vám povie, akú dávku Onuregu máte užívať. Lekár sa môže rozhodnúť, že:

- 14-dňovú liečbu v každom liečebnom cykle predĺži
- dávku zníži alebo dočasne zastaví liečbu
- skráti liečbu na 7 dní.

Vždy užívajte Onureg tak, ako vám to predpísal lekár.

Lekár vám podá liek, ktorý pomáha znížiť nevoľnosť (pocit na vracanie) a vracanie. Užijete ho 30 minút pred každou tabletou Onuregu počas prvého a druhého liečebného cyklu. Ak to bude potrebné, lekár vám povie, aby ste ho užívali dlhšie.

Užívanie tohto lieku

- Onureg užívajte jedenkrát denne – v rovnakom čase každý deň.
- Tablety prehltnite vcelku a zapite ich plným pohárom vody.
- Aby ste sa uistili, že užijete správnu dávku, tablety nerozlamujte, nedrvtite, nerozpúšťajte ani nežujte.
- Liek môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak po užití tablety vraciate, neužívajte druhú dávku v ten istý deň. Namiesto toho počkajte do nasledujúceho dňa a potom užite ďalšiu naplánovanú dávku. Neužívajte dve dávky v ten istý deň.

Ak sa vám prášok z rozlomenej tablety dostane do kontaktu s kožou, kožu okamžite umyte mydlom a vodou. Ak sa vám prášok dostane do očí, nosa alebo úst, dôkladne si vypláchnite tieto miesta vodou.

Ak užijete viac Onuregu, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo chodte do nemocnice. Ak je to možné, zoberte si so sebou obal a písomnú informáciu tohto lieku.

Ak zabudnete užiť Onureg

Ak zabudnete užiť Onureg vo zvyčajnom čase, užite v ten istý deň vašu zvyčajnú dávku hneď, ako si na to spomeniete a svoju ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili zabudnutú alebo vyvrátenú tabletu.

Ak prestanete užívať Onureg

Onureg neprestávajúce užívať, pokiaľ vám tak nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás počas liečby Onuregom objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:**

- podliatiny alebo krvácanie – môžu byť spôsobené nízkym počtom krviniek nazývaných „krvné doštičky“.
- horúčka – môže byť v dôsledku infekcie, ako výsledok nízkych hladín bielych krviniek, čo môže byť život ohrozujúce.
- hnačka, vracanie alebo nevoľnosť (pocit na vracanie).

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zápcha
- bolesť brucha
- infekcie nosa, prínosových dutín a hrdla
- infekcia pľúc
- pocit únavy alebo slabosti
- strata chuti do jedla
- bolesť, ktorá postihuje rôzne časti tela, môže sa líšiť od ostrej bolesti po tupú bolesť
- stuhnutosť kĺbov
- bolesť chrbta.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- chrípka
- infekcia močových ciest
- alergická nádcha
- úzkosť
- úbytok telesnej hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Onureg

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onureg obsahuje

- Liečivo je azacitidín. Každá filmom obalená tableta obsahuje buď 200 mg alebo 300 mg azacitidínu.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E572), manitol (E421) a silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (E460, E551).
- Obal 200 mg tablety – ružová Opadry II – obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171) laktózu, monohydrát, polyetylén glykol/makrogoly (E1521), triacetín (E1518) a červený oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „Onureg obsahuje sodík“.
- Obal 300 mg tablety – hnedá Opadry II – obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), laktózu, monohydrát, polyetylén glykol/makrogoly (E1521), triacetín (E1518), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172). Pozri časť 2 „Onureg obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Onureg a obsah balenia

Onureg 200 mg filmom obalené tablety sú ružové a oválneho tvaru, s vyrazenou „200“ na jednej strane a „ONU“ na druhej strane.

Onureg 300 mg filmom obalené tablety sú hnedé a oválneho tvaru, s vyrazenou „300“ na jednej strane a „ONU“ na druhej strane.

Filmom obalené tablety sa balia do blistrov z hliníkovej fólie.

Každé balenie obsahuje buď 7 alebo 14 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.