

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg azacitidina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,61 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg azacitidina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,42 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta, 17,0 × 7,6 mm, z vtisnjeno oznako »200« na eni strani in »ONU« na drugi strani.

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete

Rjava, ovalna, filmsko obložena tableta, 19,0 × 9,0 mm, z vtisnjeno oznako »300« na eni strani in »ONU« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onureg je indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo (CR, complete remission) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (CRi, complete remission with incomplete blood count recovery) in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC, angl. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), vključno s tistimi, ki se ne odločijo za nadaljevanje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Onureg mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z uporabo kemoterapevtikov.

Prva dva cikla zdravljenja je treba bolnikom 30 minut pred vsakim odmerkom zdravila Onureg dati antiemetik. Antiemetično profilakso je mogoče po dveh ciklih opustiti, če bolniku ni bilo slabo in ni bruhal (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg azacitidina peroralno enkrat na dan. Vsak ponovljeni cikel sestavlja 14-dnevno obdobje zdravljenja, ki mu sledi 14-dnevno obdobje brez zdravljenja (28-dnevni cikel zdravljenja).

Zdravljenje z zdravilom Onureg je treba nadaljevati, dokler v periferni krvi ali kostnem mozgu ni opaziti več kot 15 % blastnih celic, ali do nesprejemljive toksičnosti (glejte navodila za prilagoditev režima odmerjanja pri ponovitvi bolezni).

Zaradi razlik v izpostavljenosti, odmerku in režimu zdravljenja se zdravila Onureg ne sme uporabljati izmenjaje z azacitidinom, ki se injicira. Zdravstvenim delavcem se priporoča, da preverijo ime zdravila, odmerek in način uporabe.

Laboratorijski testi

Pred uvedbo zdravljenja je treba pregledati celotno krvno sliko. Spremljanje celotne krvne slike se priporoča vsak drugi teden prva dva cikla (56 dni) ter naslednja dva cikla po prilagoditvi odmerka, nato pa mesečno pred začetkom vsakega naslednjega cikla zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev režima odmerjanja pri ponovitvi bolezni AML

V primeru ponovitve bolezni s 5 % do 15 % blastnih celic v periferni krvi ali kostnem mozgu, skupaj s klinično oceno, je treba razmisliti o podaljšanju režima odmerjanja s 14 na 21 dni v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Odmerjanje med nobenim od 28-dnevnih obdobj ne sme preseči 21 dni. Uporabo zdravila Onureg je treba prekiniti, če se v periferni krvi ali kostnem mozgu opazi več kot 15 % blastnih celic, ali po presoji zdravnika.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Smernice za prilagajanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov so priporočene na podlagi kliničnih in laboratorijskih izvidov (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov

Kriterij*	Priporočen ukrep
Nevtropenija 4. stopnje ali nevtropenija 3. stopnje z zvišano telesno temperaturo	<u>Pri prvem pojavu</u> • Prekinite uporabo zdravila Onureg. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se nevtrofilci vrnejo na 2. ali nižjo stopnjo. • Uporabite podporno oskrbo, na primer granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (GCSF, granulocyte colony stimulating factor), kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4). <u>Pri pojavu v 2 zaporednih ciklih</u> • Prekinite uporabo zdravila Onureg. Cikel zdravljenja nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 200 mg, ko se nevtrofilci vrnejo na 2. ali nižjo stopnjo. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, prenehajte z uporabo zdravila Onureg. • Uporabite podporno oskrbo, na primer GCSF, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).
Trombocitopenija 4. stopnje ali trombocitopenija 3. stopnje s krvavitvijo	<u>Pri prvem pojavu</u> • Prekinite uporabo zdravila Onureg. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se trombociti vrnejo na 2. ali nižjo stopnjo. <u>Pri pojavu v 2 zaporednih ciklih</u> • Prekinite uporabo zdravila Onureg. Cikel zdravljenja nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 200 mg, ko se trombociti vrnejo na 2. ali nižjo stopnjo. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, prenehajte z uporabo zdravila Onureg.

Kriterij*	Priporočen ukrep
Navzea, bruhanje ali driska 3. ali višje stopnje	• Prekinite uporabo zdravila Onureg. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se toksičnost vrne na 1. ali nižjo stopnjo. • Uporabljajte podporno oskrbo, kot je antiemetična terapija, in drisko zdravite ob pojavu simptomov (glejte poglavje 4.4). • Če se dogodek ponovi, prekinite odmerjanje, dokler toksičnost ne pade na 1. ali nižjo stopnjo, in odmerek zmanjšajte na 200 mg. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, prenehajte z uporabo zdravila Onureg.
Drugi nehematološki dogodki 3. ali višje stopnje	• Zdravljenje z zdravilom Onureg prekinite in nudite medicinsko podporo v skladu z lokalnimi priporočili. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se toksičnost vrne na 1. ali nižjo stopnjo. • Če se toksičnost ponovi, prekinite odmerjanje zdravila Onureg, dokler toksičnost ne pade na 1. ali nižjo stopnjo, in odmerek zmanjšajte na 200 mg. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, prenehajte z uporabo zdravila Onureg.

* 1. stopnja je blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je resna, 4. stopnja je življenjsko ogrožujoča. Stopnje toksičnosti so v skladu s terminološko poenotenimi merili neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega inštituta za raka, različica 4.3 (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.3).

Izpuščeni ali zamujeni odmerki

Če bolnik odmerek zdravila Onureg izpusti ali ga ne vzame ob običajnem času, ga mora vzeti čim prej istega dne. Nato naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času naslednji dan. Na isti dan ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Če bolnik odmerek izbruhne, istega dne ne sme vzeti drugega odmerka. Namesto tega naj naslednji dan ob običajnem času vzame naslednji odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih, starih več kot 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Zdravilo Onureg se lahko daje bolnikom z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro brez prilagajanja začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (skupni bilirubin (BIL) $\leq$ zgornja meja normalne vrednosti (ZMN) in aspartat aminotransferaza (AST) $>$ ZMN ali BIL 1 do $1,5 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Bolnike z zmerno (BIL $> 1,5$ do $3 \times$ ZMN) in hudo jetrno okvaro (BIL $> 3 \times$ ZMN) je treba pogosteje spremljati glede neželenih učinkov in ustrezno prilagajati odmerek (glejte preglednico 1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onureg pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onureg se jemlje peroralno.

Zdravilo Onureg se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba vsak dan ob približno istem času pogoltiti cele s kozarcem vode. Tablet se ne sme deliti, drobiti, raztapljati ali žvečiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost

Zdravljenje z zdravilom Onureg je lahko povezano z nevtropenijo, trombocitopenijo in febrilno nevtropenijo (za pogostnosti glejte poglavje 4.8). Za obvladovanje hematoloških toksičnosti bo morda potrebna prekinitev, zmanjšanje ali ukinitve jemanja zdravila Onureg. Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati o primerih zvišane telesne temperature. Bolnikom z nizkim številom trombocitov je treba svetovati, naj poročajo o zgodnjih znakih ali simptomih krvavitve. Za zdravljenje okužbe/zvišane telesne temperature je treba zagotoviti podporno oskrbo, kot so antibiotiki in/ali antipiretiki, ter GCSF za nevtropenijo, glede na značilnosti posameznega bolnika, odziv na zdravljenje in skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralni azacitidin, so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanega tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije se lahko konča s smrtnim izidom, simptomi in klinični znaki pa vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro povečevanje telesne mase, plevralne izlive, perikardne izlive, hipotenzijo in motnje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov, ki kažejo na sindrom diferenciacije, je treba razmisliti o zdravljenju z velikimi odmerki intravenskih kortikosteroidov in hemodinamskem spremljanju. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja s peroralnim azacitidinom, dokler simptomi ne izzvenijo, ob morebitnem nadaljevanju zdravljenja pa se svetuje previdnost.

Toksičnost za prebavila

Toksičnosti za prebavila so bili najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba prva dva cikla zdravljenja z zdravilom Onureg dati profilaktično antiemetično terapijo (glejte poglavje 4.2). Drisko je treba zdraviti takoj ob pojavu simptomov. Za obvladovanje toksičnosti za prebavila bo morda potrebna prekinitev, zmanjšanje ali ukinitve jemanja zdravila Onureg (glejte poglavje 4.2).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju. Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 3 mesece po zdravljenju (glejte poglavje 4.6).

Intoleranca za laktozo

Tablete zdravila Onureg vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z azacitidinom niso izvedli.

V primeru sočasne uporabe z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe sta priporočljiva previdnost in spremljanje, ker antagonističnega, aditivnega ali sinergističnega farmakodinamičnega učinka ni mogoče izključiti. Ti učinki so lahko odvisni od odmerka, zaporedja in režima dajanja zdravil.

Sočasno dajanje zaviralcev protonске črpalke (omeprazol) je imelo minimalen vpliv na izpostavljenost zdravilu Onureg. Če se zdravilo Onureg daje sočasno z zaviralci protonске črpalke ali drugimi zdravili, ki spreminjajo vrednost pH, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Študija azacitidina *in vitro* z delci človeških jeter je pokazala, da izooblike citokroma P450 (CYP) azacitidina niso presnovile. Zato so interakcije z induktorji ali zaviralci CYP malo verjetne (glejte poglavje 5.2).

Klinično pomembni zaviralni ali spodbujevalni učinki azacitidina na presnovo substratov citokroma P450 niso verjetni (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi zdravila Onureg s substrati P-glikoproteina (P-gp), proteini odpornosti za raka dojke (BCRP, breast cancer resistance protein), organskimi anionskimi prenašalci (OAT) OAT1 in OAT3, organskimi anionskimi transportnimi polipeptidi (OATP) OATP1B1 in OATP1B3 ali transporterjem organskega kationa (OCT) OCT2 ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdravili.

Azacitidin ni substrat P-gp, zato se medsebojno delovanje z induktorji ali zaviralci P-gp ne pričakuje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju. Moške je treba opozoriti, da naj v času prejemanja zdravila ne zaplodijo otroka in da naj med zdravljenjem in 3 mesece po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Onureg pri nosečnicah. Študije na miših in podganah so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja se uporaba zdravila Onureg med nosečnostjo (zlasti v prvem trimesečju, razen če je to nujno potrebno) in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča. V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati prednosti zdravljenja glede na možna tveganja za plod. Če bolnica ali partnerica bolnika v času jemanja zdravila Onureg zanosi, jo je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se azacitidin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih hudih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z zdravilom Onureg kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu azacitidina na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so dokumentirali neželene učinke azacitidina na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3). Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, naj se posvetujejo s strokovnjaki za reprodukcijo in naj pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onureg zamrznejo jajčece ali spermo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Onureg ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zdravila Onureg so poročali o utrujenosti. Zato se pri vožnji ali upravljanju strojev svetuje previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so navzea (64,8 %), bruhanje (59,7 %), driska (50,4 %), nevtropenija (44,5 %), utrujenost/astenija (44,1 %)⁵, zaprtje (38,6 %), trombocitopenija (33,5 %), bolečine v trebuhu (21,6 %)⁴, okužbe dihal (17 %)², artralgijska (13,6 %), zmanjšan apetit (12,7 %), febrilna nevtropenija (11,9 %), bolečine v križu (11,9 %), levkopenija (10,6 %), bolečine v okončinah (10,6 %) in pljučnica (10,2 %)¹.

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 16,1 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Onureg. Najpogostejša resna neželena učinka sta febrilna nevtropenija (6,8 %) in pljučnica (5,1 %)¹.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Onureg zaradi neželenega učinka se je pojavila pri 6,8 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, so bili navzea (2,1 %), driska (1,7 %) in bruhanje (1,3 %).

Prekinitve odmerjanja zaradi neželenega učinka so se pojavile pri 36,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Onureg. Neželeni učinki, zaradi katerih je treba odmerjanje prekiniti, vključujejo nevtropenijo (19,9 %), trombocitopenijo (8,5 %), navzeo (5,5 %), drisko (4,2 %), bruhanje (3,8 %), pljučnico (3,4 %)¹, levkopenijo (2,5 %), febrilno nevtropenijo (2,1 %) in bolečine v trebuhu (2,1 %)⁴.

Zmanjšanje odmerka zaradi obdobja neželenega učinka se je pojavilo pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Onureg. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba odmerek zmanjšati, so vključevali nevtropenijo (5,5 %), drisko (3,4 %), trombocitopenijo (1,7 %) in navzeo (1,7 %).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so predstavljene kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji z zdravilom Onureg in med uporabo v obdobju trženja. V osrednji študiji 3. faze je zdravilo Onureg prejelo skupaj 236 bolnikov. V skupini z zdravilom Onureg je bila mediana trajanja zdravljenja 11,6 mesecev (razpon: od 0,5 do 74,3 mesecev).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so predstavljeni v spodnji preglednici glede na najvišjo opaženo pogostnost.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih z AML, ki so dobivali vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Onureg

Organski sistem	Vse stopnje ^a pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Zelo pogosti</u> pljučnica ^{1, 6} , okužbe dihal ² <u>Pogosti</u> gripa, okužbe sečil ³ , bronhitis, rinitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>Neznana pogostnost</u> sindrom diferenciacije
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti</u> nevtropenija, trombocitopenija ⁶ , febrilna nevtropenija ⁶ , levkopenija

Organski sistem	Vse stopnje^a pogostnosti
Presnovne in prehranske motnje	<u>Zelo pogosti</u> zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<u>Pogosti</u> anksioznost
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu ⁴
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Zelo pogosti</u> artralgiya, bolečine v križu, bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> utrujenost/astenija ⁵
Preiskave	<u>Pogosti</u> zmanjšanje telesne mase

^a Vsi neželeni učinki z najmanj 5,0 % bolnikov v skupini z zdravilom Onureg in vsaj 2,0 % večjo pogostnostjo kot v skupini s placebom.

¹ Skupinski izraz vključuje pljučnico, bronhopulmonalno aspergilozo, okužbo pljuč, pljučnico *Pneumocystis jirovecii*, atipično pljučnico, bakterijsko pljučnico in glivično pljučnico.

² Skupinski izraz vključuje okužbo zgornjih dihal, okužbo dihal in virusno okužbo dihal.

³ Skupinski izraz vključuje okužbo sečil, bakterijsko okužbo sečil, okužbo sečil z *Escherichia* in cistitis.

⁴ Skupinski izraz vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in bolečine v prebavilih.

⁵ Skupinski izraz vključuje utrujenost in astenijo.

⁶ Neželeni učinki, pri katerih se je vsaj eden štel za življenje ogrožajočega (če je bil izid učinka smrt, je bil vključen v smrtno primere).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološka toksičnost

Nova ali poslabšana nevtropenija 3. ali višje stopnje (41,1 %), trombocitopenija (22,5 %) ali febrilna nevtropenija (11,4 %) so bili neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg. Prvi pojav nevtropenije, trombocitopenije ali febrilne nevtropenije 3. ali 4. stopnje se je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg, pojavil v prvih dveh ciklih pri 19,9 %, 10,6 % oziroma 1,7 % bolnikov. Za spremljanje in navodila glede obvladovanja glejte poglavje 4.2.

Toksičnost za prebavila

Toksičnosti za prebavila so najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg, so poročali o navzei (64,8 %), bruhanju (59,7 %) in driski (50,4 %). Driska 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 5,1 % bolnikov, bruhanje in navzea 3. ali višje stopnje pa pri 3,0 % oziroma 2,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onureg. Prvi pojav navzee, bruhanja ali driske 3. ali 4. stopnje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onureg, se je pojavil v prvih dveh ciklih pri 1,7 %, 3,0 % oziroma 1,3 % bolnikov. Za spremljanje in navodila glede obvladovanja glejte poglavje 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati z ustreznimi krvnimi slikami in po potrebi zagotoviti podporno zdravljenje v skladu z lokalnimi priporočili. Posebnega antidota za prevelik odmerek zdravila Onureg ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidinskih baz; oznaka ATC: L01BC07

Mehanizem delovanja

Azacitidin je zaviralec DNK metiltransferaze in epigenetski modifikator. Po celičnem privzemu in encimski biotransformaciji v nukleotidne trifosfate se azacitidin vključi v DNK in RNK. Vključitev azacitidina v DNK celice AML modificira epigenetske poti z zaviranjem metiltransferaz DNK in zmanjšanjem metilacije DNK. To povzroči spremembo genske izraženosti, vključno s ponovno izraženostjo genov, ki uravnavajo supresijo tumorja, imunske poti, celični cikel in celično diferenciacijo. Vključitev azacitidina v RNK celice AML zavre metiltransferazo RNK, zmanjša metilacijo RNK, zmanjša stabilnost RNK in zmanjša beljakovinsko sintezo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Onureg so preučevali v multicentrični, s placebom nadzorovani študiji 3. faze QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) z dvojno slepo, randomiziranimi vzporednimi skupinami, v katerih so pri bolnikih z AML kot vzdrževalno zdravljenje ocenjevali zdravilo Onureg v primerjavi s placebom. Vključeni so bili bolniki z novonastalo AML, sekundarno AML po predhodni diagnozi mielodisplastičnih sindromov (MDS) ali s kronično mielomonocitno levkemijo (CMML); bolniki so bili stari ≥ 55 let in so v 4 mesecih (± 7 dni) po intenzivni indukcijski kemoterapiji s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli prvo popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (CRi). Bolniki v času randomizacije niso bili primerni za PKMC, kar je vključevalo bolnike, ki niso imeli darovalca za presaditev ali so se odločili, da ne bodo nadaljevali s PKMC.

Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so bili deležni najboljše podporne oskrbe, kot je preiskovalec ocenil za potrebno. Najboljša podporna oskrba je med drugim vključevala zdravljenje s transfuzijami eritrocitov, transfuzijami trombocitov, uporabo sredstva za spodbujanje eritropoeze, antibiotično, protivirusno in/ali protiglivično zdravljenje, GCSF, antiemetično terapijo in prehransko podporo.

Bolnikom, ki so dosegli CR/CRi po zaključku intenzivnega indukcijskega zdravljenja s konsolidacijo ali brez nje, so dajali zdravilo Onureg 300 mg (N = 236) ali placebo (N = 233) enkrat na dan od 1. do 14. dneva vsakega 28-dnevnega cikla. V primeru ponovitve bolezni (5 % do 15 % blastnih celic v periferni krvi ali kostnem mozgu) so režim odmerjanja po zdravniški presoji podaljšali na 21 dni ponovljenih 28-dnevnih ciklov zdravljenja. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (v periferni krvi ali kostnem mozgu so opazili več kot 15 % blastnih celic) ali do nesprejemljive toksičnosti.

Skupno je bilo 472 bolnikov randomiziranih v razmerju 1 : 1 v skupini, ki sta prejemale zdravilo Onureg oziroma placebo. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni za populacijo bolnikov z AML so bile uravnotežene med skupinami zdravljenja, kot je prikazano v preglednici 3. Mediana trajanja zdravljenja je bila 11,6 mesecev (razpon: od 0,5 do 74,3 mesecev) za skupino z zdravilom Onureg v primerjavi s 5,7 mesecev (razpon: od 0,7 do 68,5 mesecev) za skupino s placebom. Skupaj 51 bolnikov (21 %), ki so prejemale zdravilo Onureg, in 40 bolnikov (17 %), ki so prejemale placebo, je imelo režim odmerjanja podaljšan na 300 mg na dan za 21 dni zaradi ponovitve AML.

Od 469 bolnikov v študiji 3. faze, ki so prejemale zdravljenje, jih je bilo 61 % (285/469) starih 65 let ali več, 11 % (51/469) pa 75 let ali več. Splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti zdravila Onureg med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili.

Preglednica 3: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti v študiji CC-486-AML-001

Parameter	zdravilo Onureg (N = 238)	placebo (N = 234)
Starost (v letih)		
mediana (min, maks)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
starostna kategorija, n (%)		
< 65 let	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 let do < 75 let	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 let	28 (11,8)	24 (10,3)
Spol, n (%)		
moški	118 (49,6)	127 (54,3)
ženske	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
belci	216 (90,8)	197 (84,2)
črnci ali afroameričani	2 (0,8)	6 (2,6)
azijci	6 (2,5)	20 (8,5)
drugi	12 (5,0)	11 (4,7)
ni zbrano ali poročano	2 (0,8)	0 (0)
Status zmogljivosti po 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 citogenetskega tveganja ob diagnozi, n (%)		
srednje ugoden prognostičen obet ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
slab prognostičen obet ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Začetna razvrstitev AML, n (%)		
AML s ponavljajočimi se genetskimi nenormalnostmi	39 (16,4)	46 (19,7)
AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo	49 (20,6)	42 (17,9)
mieloidne novotvorbe zaradi zdravljenja	2 (0,8)	0 (0)
AML, ki ni drugače opredeljena	148 (62,2)	145 (62,0)
manjka	0 (0)	1 (0,4)
Vrsta AML, n (%)		
primarna (novonastala)	213 (89,5)	216 (92,3)
sekundarna	25 (10,5)	18 (7,7)
Status MRD ob randomizaciji³, n (%)		
negativen	133 (55,9)	111 (47,4)
pozitiven	103 (43,3)	116 (49,6)
manjka	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akutna mieločna levkemija, MDS = mielodisplastični sindrom, CMML = kronična mielomonocitna levkemija, ECOG = Vzhodna skupina za sodelovanje v onkologiji (Eastern cooperative oncology group), CR = morfološka popolna remisija, CRi = morfološka popolna remisija z nepopolnim okrevanjem krvne slike

¹ Vmesno tveganje je bilo opredeljeno kot običajna citogenetika +8, t(9;11) ali druga nedefinirana.

² Slab prognostičen obet je bil opredeljen kot kompleksen (≥ 3 abnormalnosti): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - ne t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); ali t(9;22). Vir za srednje ugoden in slab prognostičen obet: Izčrpne nacionalne smernice za klinično prakso raka v onkologiji za AML (National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML).

³ Status MRD v kostnem mozgu so izmerili v obdobju presejanja s pretočno citometrijo z ravno občutljivostjo 0,1 %.

Večina bolnikov je prejela konsolidacijsko zdravljenje po indukcijskem zdravljenju tako v skupini, zdravljeni z zdravilom Onureg (78 %), kot v skupini s placebom (82 %); več kot 90 % teh bolnikov v vsaki skupini zdravljenja je prejelo 1 ali 2 cikla konsolidacijskega zdravljenja po indukcijskem zdravljenju (preglednica 4).

Preglednica 4: Konsolidacijsko zdravljenje v študiji CC-486-AML-001

Parameter	zdravilo Onureg (N = 238)	placebo (N = 234)
Prejeli konsolidacijsko zdravljenje po indukciji		
da, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1. cikel, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2. cikla, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3. cikle, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Status CR/CRi ob randomizaciji		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
ni v CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
manjkajoči podatek, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = popolna remisija; CRi = morfološka popolna remisija z nepopolnim okrevanjem krvne slike.

^a Ti bolniki so imeli na izhodišču kostni mozeg z manj kot 5 % blastnih celic in obe vrednosti ANC < 1×10^9 in trombocitov < 100×10^9 .

Učinkovitost zdravila Onureg pri odraslih bolnikih z AML je bila ugotovljena na podlagi celokupnega preživetja (OS, overall survival) in preživetja brez ponovitve bolezni (RFS, relapse-free survival).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti CC-486-AML-001 (populacija z namenom zdravljenja (ITT))

Opazovani dogodki	zdravilo Onureg (N = 238)	placebo (N = 234)
Celokupno preživetje (OS, overall survival)		
dogodek OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
mediana OS, meseci (95-% IZ)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
razmerje tveganja (95-% IZ)	0,69 (0,55; 0,86)	
p-vrednost	0,0009	
Preživetje brez ponovitve bolezni (RFS, relapse-free survival)		
dogodki, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
mediana RFS, meseci (95-% IZ) mesecev	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
razmerje tveganja (95-% IZ)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-vrednost	0,0001	

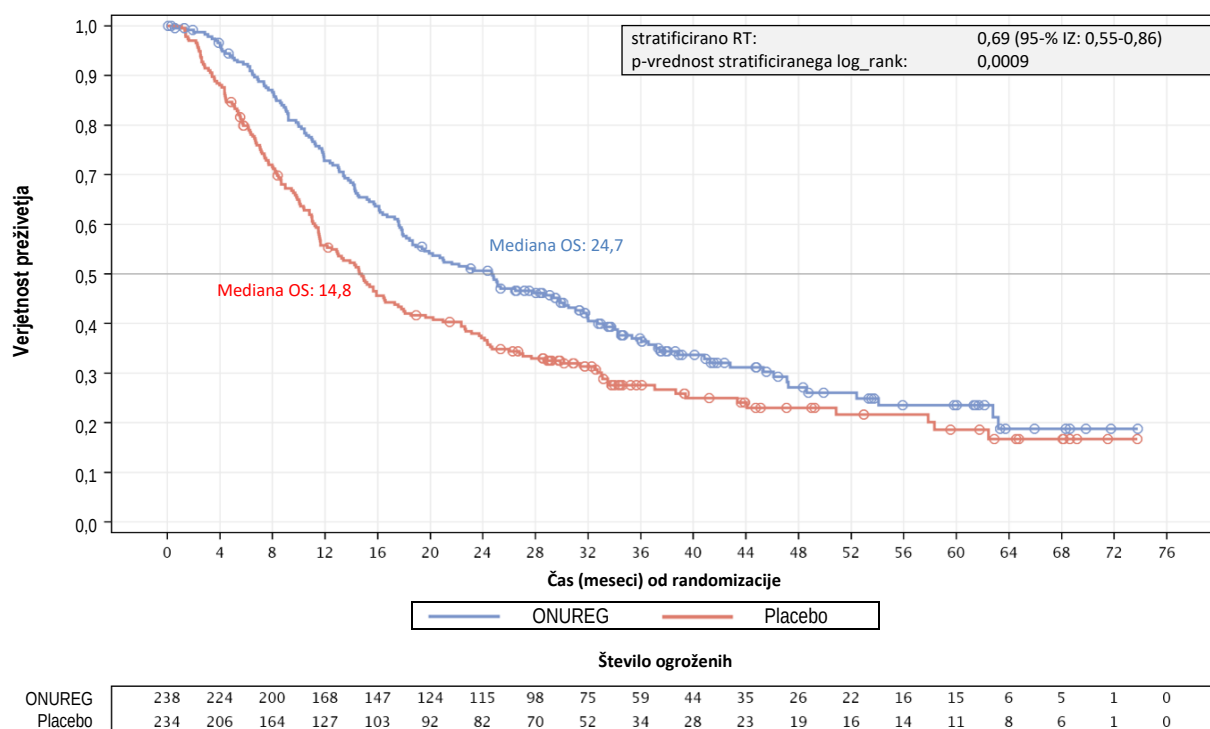
Opazovani dogodki	zdravilo Onureg (N = 238)	placebo (N = 234)
Čas do ponovitve		
ponovitev, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
mediana časa do ponovitve, meseci (95-% IZ)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Čas do prekinitve zdravljenja		
prekinitev zdravljenja, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
mediana časa do prekinitve zdravljenja, meseci (95-% IZ)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
prekinitev zdravljenja – ponovitev bolezni, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IZ = interval zaupanja.

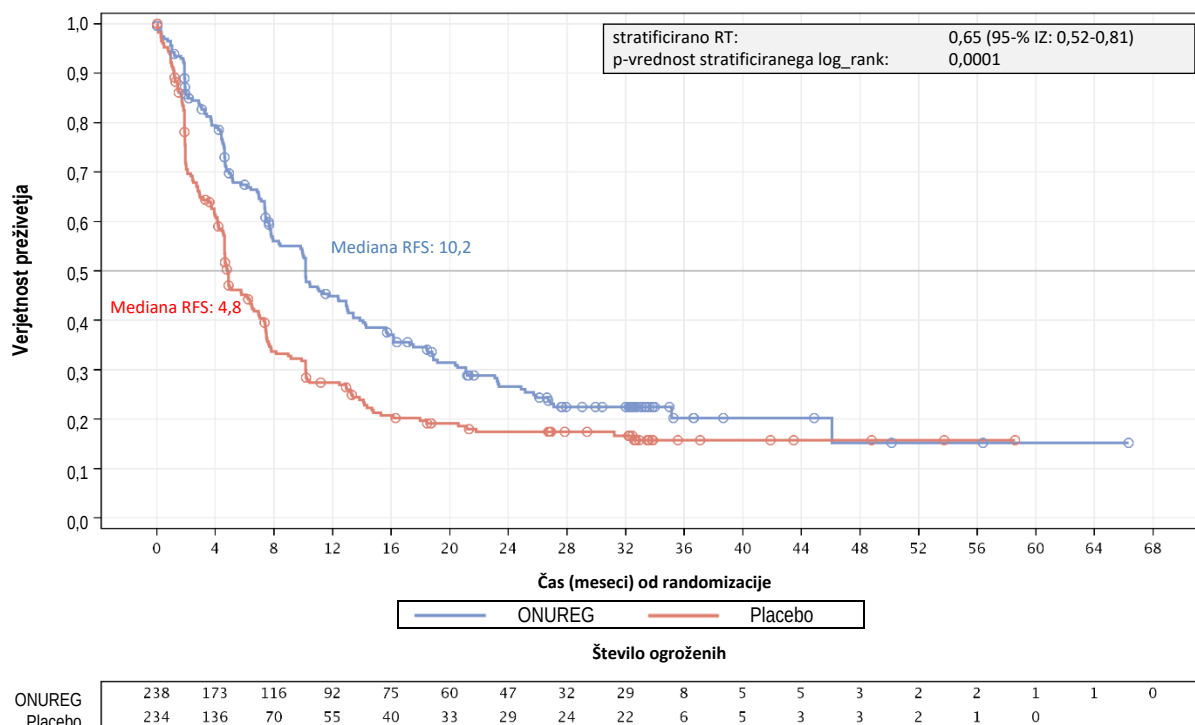
Vnaprej določene analize podskupin OS in RFS so pokazale dosleden učinek zdravljenja z zdravilom Onureg v demografskih in z boleznijo povezanih podskupinah, vključno z izhodišnim citogenetskim tveganjem, številom prejetih predhodnih konsolidacijskih ciklov in statusom CR/CRi.

Kaplan-Meierjeve krivulje prikazujejo rezultate OS (glejte sliko 1) in RFS (glejte sliko 2).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje: zdravilo Onureg v primerjavi s placebom (populacija ITT)



Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez ponovitve bolezni: zdravilo Onureg v primerjavi s placebom (populacija ITT)



Pri bolnikih s podaljšanim režimom odmerjanja na 300 mg za 21 dni zaradi ponovitve bolezni sta bili mediana OS (22,8 mesecev za zdravilo Onureg in 14,6 mesecev za placebo) in mediana RFS (7,4 mesecev za zdravilo Onureg in 4,6 mesecev za placebo) primerljivi s splošnimi rezultati študije.

Zdravilo Onureg je imelo ugoden učinek zdravljenja na OS v primerjavi s placebom pri bolnikih, pozitivnih in negativnih na minimalno rezidualno bolezen (MRD, minimal residual disease). Učinek zdravljenja na OS je bil bolj izrazit pri bolnikih, pozitivnih na MRD (RT = 0,69; 95-% IZ: 0,51; 0,93), kot pri bolnikih, negativnih na MRD (RT = 0,81; 95-% IZ: 0,59; 1,12).

Z zdravjem povezana kakovost življenja (HRQoL, Health related quality of life)

HRQoL so ocenili z uporabo lestvice FACIT-utrujenost (Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale), kazalnika koristnosti zdravja s petimi dimenzijami in tremi ravni (EQ-5D-3L, Five dimensions three levels) ter vizualne analogne lestvice (VAS, visual analogue scale). Ob izhodišču so imeli bolniki nizko stopnjo utrujenosti in dobro raven HRQoL, ki je bila na splošno primerljiva s stopnjo splošne populacije podobne starosti. Ta raven HRQoL se je z zdravilom Onureg čez čas ohranila tako v primerjavi z izhodiščem kot tudi s placebom. Ugotovljeno je bilo, da sta bila čas do dokončnega poslabšanja in delež bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem podobna med bolniki, ki so prejeli zdravilo Onureg ali placebo. Ugotovitve na splošno kažejo, da je bil HRQoL podoben med zdravljenjem v skupini, ki je prejela zdravilo Onureg, in skupini, ki je prejela placebo, brez klinično pomembnega poslabšanja s časom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Izpostavljenost je bila praviloma linearna s povečanjem sistemske izpostavljenosti, sorazmernim z odmerkom; opazili so visoko variabilnost med posameznimi preiskovanci. Geometrična srednja vrednost (koeficient variacije [% CV]) C_{max} in AUC po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 300 mg je bila 145,1 ng/ml (63,7) oz. 241,6 ng h/ml (64,5). Večkratno odmerjanje s priporočenim režimom odmerjanja ni povzročilo akumulacije zdravila. Absorpcija azacitidina je bila hitra z mediano T_{max} 1 uro po odmerku. Povprečna peroralna biološka uporabnost glede na subkutano dajanje je bila približno 11 %.

Učinek hrane

Vpliv hrane na izpostavljenost zdravilu Onureg je bil minimalen. Zdravilo Onureg se zato lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Po peroralnem dajanju je bil geometrično srednji navidezni volumen porazdelitve 12,6 l/kg za osebo s telesno maso 70 kg. Vezava azacitidina na beljakovine v plazmi je bila 6 % do 12 %.

Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da pri presnovi azacitidina ne sodelujejo izoenzimi citokroma P450 (CYP). Azacitidin je predmet spontane hidrolize in deaminacije, pri kateri sodeluje citidin deaminaza.

Izločanje

Geometrično srednji očistek je bil 1.242 l/uro, geometrično srednji razpolovni čas pa približno 0,5 ure. Po intravenskem dajanju ^{14}C azacitidina 5 bolnikom z rakom se je z urinom kumulativno izločilo 85 % radioaktivnega odmerka. Izločanje z blatom je predstavljalo < 1 % uporabljene radioaktivnosti v 3 dneh. Povprečno izločanje radioaktivnosti z urinom po subkutanem dajanju ^{14}C -azacitidina je bilo 50 %. Količina nespremenjenega azacitidina, izločenega z urinom, glede na odmerek je bila < 2 % po subkutani ali peroralni uporabi. Izločanja z blatom po peroralni uporabi niso merili.

Farmakodinamični učinki

Epigenetski regulatorni učinek azacitidina na globalno zmanjšanje metilacije DNK v krvi se je pri bolnikih z mieloidnimi raki, vključno z AML, iz študije 1./2. faze, s podaljšano izpostavljenostjo 300 mg na dan, danim 14 ali 21 dni za 28-dnevni cikel, ohranil. Opazili so pozitivno korelacijo med izpostavljenostjo azacitidinu v plazmi in farmakodinamičnim učinkom zmanjšanja globalne metilacije DNK v krvi.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V analizi populacijske farmakokinetike pri 286 bolnikih z AML starost (od 46 do 93 let) ni imela klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko zdravila Onureg. Zato prilagoditev odmerka zdravila Onureg glede na starost bolnika ni potrebna.

Okvara jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Okvara jeter verjetno ne bo v klinično pomembnem obsegu vplivala na farmakokinetiko, saj je azacitidin predmet spontane hidrolize in deaminacije, pri kateri sodeluje citidin deaminaza. V analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da vrednosti AST (8 do 155 e/l), ALT (5 do 185 e/l) in blaga okvara jeter ($\text{BIL} \leq \text{ZMN}$ in $\text{AST} > \text{ZMN}$ ali $\text{BIL} 1$ do $1,5 \times \text{ZMN}$ in katera koli vrednost AST) nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko azacitidina. Učinki zmerne do hude jetrne okvare ($\text{BIL} > 1,5 \times \text{ZMN}$ in katera koli vrednost AST) na farmakokinetiko azacitidina niso znani.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z rakom so primerjali farmakokinetiko azacitidina pri 6 bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$) in 6 bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) po dnevnem subkutanem odmerjanju $75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (od 1. do 5. dne). Huda ledvična okvara je povečala izpostavljenost azacitidinu za približno 70 % po enkratni uporabi in 41 % po večkratni subkutani uporabi. To povečanje izpostavljenosti ni bilo povezano s povečanjem neželenih učinkov.

Analiza populacijske farmakokinetike po 300-miligramskem odmerku zdravila Onureg je pokazala, da so imeli bolniki z blago ($\text{CLcr}: \geq 60$ do $< 90 \text{ ml/min}$), zmerno ($\text{CLcr}: \geq 30$ do $< 60 \text{ ml/min}$) in hudo ($\text{CLcr}: < 30 \text{ ml/min}$) okvaro ledvic 19-%, 25-% oz. 38-% povečanje vrednosti AUC azacitidina v plazmi. Učinek hude ledvične okvare na zdravilo Onureg je bil podoben zgoraj omenjeni klinični študiji ledvične okvare z azacitidinom, ki se injicira (~ 40-% povečanje vrednosti AUC). Izpostavljenost azacitidinu (AUC) je po peroralnem dajanju približno 75 % nižja od izpostavljenosti, dosežene po subkutani uporabi; zato se povečanje izpostavljenosti za približno 40 % po peroralni

uporabi še vedno šteje za varno in sprejemljivo. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka zdravila Onureg ni treba prilagajati.

Rasa/etnična pripadnost

Učinki rase/etnične pripadnosti na farmakokinetiko zdravila Onureg niso znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 14-dnevni študiji peroralne toksičnosti pri psih se je smrtnost pojavila pri odmerkih 8 oz. 16 mg/m²/dan. Največji odmerek, ki so ga živali še prenašale (MTD, maximum tolerated dose), je bil 4 mg/m²/dan. Pri 1 ali vseh odmerkih so opazili pancitopenijo, povezano s hipoplazijo kostnega mozga, limfoidno deplecijo, dilatacijo žlez/lumna in nekrozo posameznih celic v sluzničnih kriptah tankega in debelega črevesa in/ali centrilobularno hepatocelularno vakuolizacijo. Pri MTD so se ti izsledki v 3 tednih delno ali v celoti razrešili. Po parenteralnem dajanju azacitidina v primerljivih razponih odmerjanja so pri glodalcih, psih in opicah opazili smrtnost in podobne toksičnosti za ciljne organe. Neklinični podatki iz študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov azacitidina niso pokazali posebnega tveganja za ljudi.

Azacitidin *in vitro* inducira mutacijo genov in kromosomsko aberacijo pri celičnih sistemih bakterij in sesalcev. Potencialno kancerogenost azacitidina so ocenili pri miših in podganah. Azacitidin je induciral tumorje krvotvornega sistema pri mišjih samicah, če je bil apliciran intraperitonealno 3-krat na teden 52 tednov. Opazili so povečano pojavnost tumorjev v limforetikularnem sistemu, pljučih, mlečnih žlezah in na koži miši, ki so 50 tednov dobivale azacitidin apliciran intraperitonealno. Študija tumorogenosti pri podganah je razkrila povečano pojavnost testikularnih tumorjev.

Študije zgodnje embriotoksičnosti pri miših so pokazale 44 % pogostnost smrti zarodka v maternici (povečana resorpcija) po enkratnem intraperitonealnem injiciranju azacitidina med organogenezo. Pri miših, ki so dobivale azacitidin med zapiranjem trdega neba ali po njem, so opazili razvojne nenormalnosti v možganih. Pri podganah azacitidin ni povzročil nobenih neželenih učinkov, če je bil dan pred vsaditvijo zarodka, če pa je bil dan med organogenezo, je bil izrazito embriotoksičen. Nenormalnosti plodov med organogenezo pri podganah so zajemale: anomalije osrednjega živčnega sistema (eksencefalija/encefalokela), anomalije okončin (mikromelija, čolničasto stopalo, sindaktilija, oligodaktilija) in druge (mikroftalmija, mikrognatija, gastroshiza, edem in nenormalnosti reber).

Rezultat dajanja azacitidina mišjim samcem pred parjenjem z nezdravljenimi mišjimi samicami je bil zmanjšana plodnost in smrt mladičev med nadaljnjim embrionalnim in postnatalnim razvojem. Posledica zdravljenja mišjih samcev je bila zmanjšanje teže mod in obmodkov, zmanjšanje števila spermijev, zmanjšana stopnja brejosti, povečanje števila nenormalnih zarodkov in povečana izguba zarodkov pri parjenih samicah (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebinske tablete

premreženi natrijev karmelozat (E468)

magnezijev stearat (E572)

manitol (E421)

silicirana mikrokristalna celuloza (E460, E551)

Obloga tablete zdravila Onureg 200 mg

barvilo Opadry II pink, ki vsebuje:

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

laktozo monohidrat

polietilen glikol/makrogole (E1521)

triacetin (E1518)
železov oksid, rdeči (E172)

Obloga tablete zdravila Onureg 300 mg

barvilo Opadry II brown, ki vsebuje:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktozo monohidrat
polietilen glikol/makrogole (E1521)
triacetin (E1518)
železov oksid, rdeči (E172)
železov oksid, rumeni (E172)
železov oksid, črni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v najlonskih (OPA)/polivinilkloridnih (PVC) aluminijastih pretisnih omotih z aluminijasto folijo, skozi katero se potisne tableto.

Velikost pakiranja je 7 ali 14 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Onureg je citotoksično zdravilo. Če pride prašek iz filmsko obloženih tablet v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride prašek v stik s sluznicami, predel temeljito sperite z vodo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete
azacitidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg azacitidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tablet ne delite, drobite, raztapljajte ali žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1556/001 (pakiranje po 7 filmsko obloženih tablet)
EU/1/21/1556/002 (pakiranje po 14 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onureg 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete
azacitidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg azacitidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tablet ne delite, drobite, raztapljajte ali žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1556/003 (pakiranje po 7 filmsko obloženih tablet)
EU/1/21/1556/004 (pakiranje po 14 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onureg 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Onureg 200 mg tablete
azacitidin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Onureg 300 mg tablete
azacitidin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete Onureg 300 mg filmsko obložene tablete azacitidin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Onureg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onureg
3. Kako jemati zdravilo Onureg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onureg
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onureg in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Onureg

Zdravilo Onureg je zdravilo proti raku, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo 'antimetaboliti'. Zdravilo Onureg vsebuje učinkovino azacitidin.

Za kaj se uporablja zdravilo Onureg

Zdravilo Onureg se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML). To je vrsta raka, ki prizadene kostni mozeg in lahko povzroči težave pri normalnem nastajanju krvnih celic.

Zdravilo Onureg se uporablja za obvladovanje bolezni (remisija bolezni – to je čas, v katerem je bolezen manj huda ali ni aktivna).

Kako zdravilo Onureg deluje

Zdravilo Onureg deluje tako, da rakastim celicam preprečuje rast. Azacitidin, učinkovina zdravila Onureg, deluje tako, da spremeni način, na katerega celica vključuje in izključuje gene. Zmanjša tudi nastajanje novega genetskega materiala (RNK in DNK). Ti učinki domnevno ovirajo rast rakastih celic pri levkemiji.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako zdravilo Onureg deluje, ali o tem, zakaj so vam predpisali to zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onureg

Ne jemljite zdravila Onureg

- če ste alergični na azacitidin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Krvne preiskave

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onureg in med zdravljenjem z zdravilom Onureg boste opravili preglede krvi, s katerimi bodo preverili, da imate dovolj krvnih celic in da jetra in ledvice pravilno delujejo. Zdravnik bo določil, kako pogosto boste opravljali krvne preiskave.

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Onureg opazite katerega od teh simptomov:

- modrice ali krvavitve - to je lahko posledica nizkega števila krvnih celic, imenovanih »trombociti«;
- zvišano telesno temperaturo – to je lahko posledica okužbe, nastale zaradi nizke ravni belih krvnih celic, kar lahko ogroža življenje;
- drisko, bruhanje ali navzeo (siljenje na bruhanje).

Azacitidin lahko povzroči resno imunsko reakcijo, imenovano “sindrom diferenciacije” (glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki”).

Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere ali pa zdravljenje z zdravilom Onureg začasno ali popolnoma prekiniti. Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila za lažje obvladovanje teh simptomov.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Onureg se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Onureg

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Onureg lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Onureg.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. V času zdravljenja z zdravilom Onureg moški ne smejo zaploditi otroka.

Nosečnost

Med nosečnostjo ne uporabljajte zdravila Onureg, saj lahko škodi otroku. Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Onureg zanosite.

Kontracepcija

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, v času jemanja zdravila Onureg in še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Onureg. Moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, v času jemanja zdravila Onureg in še 3 mesece po prenehanju zdravljenja z zdravilom Onureg.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o najprimernejši metodi kontracepcije, ki jo uporabljajte.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Onureg ne smete dojiti, ker zdravilo lahko škoduje otroku.

Plodnost

Zdravilo Onureg lahko vpliva na vašo sposobnost zaploditi otroka. Pred uporabo zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, strojev ali orodij

Lahko se počutite utrujene, šibke ali imate težave s koncentracijo. Če se vam to zgodi ali če imate druge neželene učinke, ne vozite in ne uporabljajte nobenih strojev ali orodij.

Zdravilo Onureg vsebuje laktozo

Zdravilo Onureg vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Onureg vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Onureg

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Koliko zdravila je treba vzeti

- Priporočeni odmerek je 300 mg peroralno enkrat na dan.
- Zdravnik vam lahko odmerek zmanjša na 200 mg enkrat na dan.

Zdravilo Onureg se daje v ciklih zdravljenja, ki trajajo 28 dni.

- Prvih 14 dni vsakega 28-dnevnega cikla jemljete zdravilo Onureg vsak dan.
- Temu sledi 14-dnevno obdobje brez zdravljenja do konca cikla.

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Onureg morate jemati. Zdravnik se lahko odloči:

- da zdravljenje v vsakem ciklu zdravljenja podaljša na več kot 14 dni;
- da odmerek zmanjša ali zdravljenje začasno prekine;
- zdravljenje skrajša na 7 dni.

Zdravilo Onureg vedno jemljite, kot vam je predpisal zdravnik.

Zdravnik vam bo predpisal zdravilo, ki pomaga blažiti navzeo (siljenje na bruhanje) in bruhanje. Vzemite ga 30 minut pred vsako tableto zdravila Onureg med prvim in drugim ciklom zdravljenja. Zdravnik vam bo naročil, da ga jemljite dlje časa, če bo to potrebno.

Jemanje tega zdravila

- Zdravilo Onureg jemljite enkrat na dan - vsak dan ob istem času.
- Tablete pogoltnite cele, s polnim kozarcem vode.
- Za zagotovitev pravega odmerka tablet ne lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite.
- Zdravilo lahko jemljete s hrano ali med obroki.

Če po jemanju tablete bruha, ne vzemite drugega odmerka istega dne. Namesto tega počakajte do naslednjega dne in takrat vzemite svoj naslednji načrtovani odmerek. Ne vzemite dveh odmerkov v istem dnevu.

Če pride prašek zlomljene tablete v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo. Če pride prašek v oči, nos ali usta, predel temeljito izperite z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onureg, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Če je mogoče, vzemite s seboj pakiranje zdravila in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onureg

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onureg ob običajnem času, vzemite običajni odmerek istega dne takoj, ko se spomnite, naslednji dan pa nadaljujte z jemanjem ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek ali ste tableto izbruhali.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onureg

Ne prenehajte jemati zdravila Onureg, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Onureg opazite katerega od teh simptomov:

- modrice ali krvavitev - to je lahko posledica nizkega števila krvnih celic, imenovanih »trombociti«;
- zvišano telesno temperaturo – to je lahko posledica okužbe, nastale zaradi nizke ravni belih krvnih celic, kar lahko ogroža življenje;
- drisko, bruhanje ali navzeo (siljenje na bruhanje).

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- okužbe nosu, sinusov in žrela,
- okužba pljuč,
- občutek utrujenosti ali šibkosti,
- izguba apetita,
- bolečine, ki prizadenejo različne dele telesa - lahko gre za ostro ali topo bolečino,
- togost sklepov,
- bolečine v hrbtu.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripa,
- okužba sečil,
- seneni nahod,
- tesnoba,
- izguba telesne mase.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- resna imunska reakcija (sindrom diferenciacije), ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, kašelj, težko dihanje, izpuščaj, zmanjšano količino urina, nizek krvni tlak (hipotenzijo), otekanje rok ali nog in hitro povečevanje telesne mase.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Onureg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onureg

- Učinkovina je azacitidin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ali 300 mg azacitidina.
- Druge sestavine zdravila so premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E572), manitol (E421) in silicirana mikrokristalna celuloza (E460, E551).
- Obloga 200-miligramske tablete – barvilo Opadry II pink vsebuje: hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171), laktozo monohidrat, polietilen glikol/makrogole (E1521), triacetin (E1518) in železov oksid, rdeči (E172). Glejte poglavje 2 “Zdravilo Onureg vsebuje natrij”.
- Obloga 300-miligramske tablete – barvilo Opadry II brown vsebuje: hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171), laktozo monohidrat, polietilen glikol/makrogole (E1521), triacetin (E1518), železov oksid, rdeči (E172), železov oksid, rumeni (E172) in železov oksid, črni (E172). Glejte poglavje 2 “Zdravilo Onureg vsebuje natrij”.

Izgled zdravila Onureg in vsebina pakiranja

Onureg 200 mg filmsko obložene tablete so rožnate in ovalne oblike z vtisnjeno oznako »200« na eni strani in »ONU« na drugi strani.

Onureg 300 mg filmsko obložene tablete so rjave in ovalne oblike z vtisnjeno oznako »300« na eni strani in »ONU« na drugi strani.

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz aluminijeve folije.

Eno pakiranje vsebuje 7 ali 14 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.