

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opureg 200 mg филмирани таблетки

Opureg 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Opureg 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg азацитидин (azacitidine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,61 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Opureg 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg азацитидин (azacitidine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 5,42 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Opureg 200 mg филмирани таблетки

Розова, овална филмирана таблетка, 17,0x7,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „200” от едната страна и „ONU” от другата страна.

Opureg 300 mg филмирани таблетки

Кафява, овална филмирана таблетка, 19,0x9,0 mm, с вдлъбнато релефно означение „300” от едната страна и „ONU” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opureg е показан като поддържаща терапия при възрастни пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ), които са постигнали пълна ремисия (CR) или пълна ремисия с непълно възстановяване на броя кръвни клетки (CRi) след индукционна терапия със или без консолидиращо лечение и които не са кандидати за трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК), включително тези, които са избрали да не пристъпят към нея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Opureg трябва да се започва и проследява под наблюдението на лекар с опит в приложението на лекарствени продукти за химиотерапия.

Пациентите трябва да получат премедикация с антиеметик 30 минути преди всяка доза Opureg при първите 2 цикъла на лечение. Профилактиката с антиеметично лекарство може да бъде пропусната след 2 цикъла, ако не е имало гадене и повръщане (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg азациитидин перорално веднъж дневно. Всеки повторен цикъл се състои от период на лечение с продължителност 14 дни, последван от период на почивка с продължителност 14 дни (28-дневен цикъл на лечение).

Лечението с Opureg трябва да продължи, докато наблюдаваните бласти в периферната кръв или костния мозък не надвишат 15% или до неприемлива токсичност (вижте указанията за модификация в схемата на дозиране при рецидив на заболяването).

Opureg не трябва да се използва взаимозаменяемо с инжекционен азациитидин поради разлики в експозицията, дозата и схемата на лечение. На медицинските специалисти се препоръчва да проверят името на лекарствения продукт, дозата и начина на приложение.

Лабораторни тестове

Преди започване на терапията трябва да се направи пълна кръвна картина. Също така се препоръчва проследяване с пълна кръвна картина през седмица за първите 2 цикъла (56 дни), през седмица за следващите 2 цикъла след корекция на дозата и след това ежесечно, преди началото на следващите лечебни цикли (вж. точка 4.4).

Промяна на схемата на дозиране при рецидив на ОМЛ

В случай на рецидив на заболяването с 5% до 15% бласти в периферната кръв или костния мозък, заедно с клинична оценка, трябва да се обмисли удължаване на схемата на дозиране от 14 на 21 дни от повтарящите се 28-дневни лечебни цикли. Дозировката не трябва да надвишава 21 дни през всеки 28-дневен период. Лечението с Opureg трябва да се преустанови, ако се наблюдават повече от 15% бласти в периферната кръв или костния мозък или по преценка на лекаря.

Корекция на дозата при нежелани реакции

Насоките за промяна на дозата поради хематологични и нехематологични нежелани реакции се дават въз основа на клинични и лабораторни находки (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Корекция на дозата поради хематологични и нехематологични нежелани реакции

Критерии*	Препоръчителни действия
Степен 4 на неутропения или степен 3 на неутропения с повишена температура	<u>Първа поява</u> <ul style="list-style-type: none">• Прекъснете лечението с Opureg. Подновете цикъла на лечение в същата доза, след като неутрофилите се върнат на степен 2 или по-ниска.• Използвайте поддържаща терапия като гранулоцит-колония стимулиращ фактор (G-CSF), както е клинично показано (вж. точка 4.4). <u>Поява при 2 последователни цикъла</u> <ul style="list-style-type: none">• Прекъснете лечението с Opureg. Подновете цикъла на лечение в намалена доза 200 mg, след като неутрофилите се върнат на степен 2 или по-ниска.• Ако пациентът продължи да проявява токсичност след намаляване на дозата, намалете продължителността на лечението със 7 дни.• Ако токсичността продължи или се появи отново след намаляване на дозата и схемата на дозиране, преустановете лечението с Opureg.• Използвайте поддържаща терапия като G-CSF, както е клинично показано (вж. точка 4.4).

Критерии*	Препоръчителни действия
Степен 4 на тромбоцитопения или степен 3 тромбоцитопения с кървене	<u>Първа поява</u> <ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с Onureg. Подновете цикъла на лечение в същата доза, след като тромбоцитите се върнат на степен 2 или по-ниска. <u>Поява при 2 последователни цикъла</u> <ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с Onureg. Подновете цикъла на лечение в намалена доза 200 mg, след като тромбоцитите се върнат на степен 2 или по-ниска. • Ако пациентът продължи да проявява токсичност след намаляване на дозата, намалете продължителността на лечението със 7 дни. • Ако токсичността продължи или се появи отново след намаляване на дозата и схемата на дозиране, преустановете лечението с Onureg.
Степен 3 или по-висока на гадене, повръщане или диария	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с Onureg. Подновете цикъла на лечение в същата доза, след като токсичността намалее до степен 1 или по-ниска. • Използвайте поддържаща грижа, като антиеметична терапия, и лекувайте диарията още при първата поява на симптомите (вж. точка 4.4). • Ако събитието се повтори, прекъснете лечението до намаляване до степен 1 или по-ниска и тогава намалете дозата на 200 mg. • Ако пациентът продължи да проявява токсичност след намаляване на дозата, намалете продължителността на лечението със 7 дни. • Ако токсичността продължи или се появи отново след намаляване на дозата и схемата на дозиране, преустановете лечението с Onureg.
Други нехематологични събития степен 3 или по-висока	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с Onureg и осигурете медицинска помощ в съответствие с местните препоръки. Подновете цикъла на лечение в същата доза, след като токсичността намалее до степен 1 или по-ниска. • Ако токсичността се появи отново, прекъснете лечението с Onureg докато токсичността намалее до степен 1 или по-ниска и тогава намалете дозата на 200 mg. • Ако пациентът продължи да проявява токсичност след намаляване на дозата, намалете продължителността на лечението със 7 дни. • Ако токсичността продължи или се появи отново след намаляване на дозата и схемата на дозиране, преустановете лечението с Onureg.

* Степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, степен 4 е животозастрашаваща. Степени на токсичност, в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт версия 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Пропуснати или приети по-късно дози

Ако се пропусне доза Onureg или не се приеме в обичайното време, дозата трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден. Следващата планирана доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден. Не трябва да се приема двойна доза в един и същ ден.

Ако дозата е повърната, не трябва да се приема друга доза в същия ден. Вместо това, трябва да се приеме нормалната доза в обичайното време на следващия ден.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вижте точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Opureg може да се прилага на пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата (вижте точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин (BIL) \leq горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN, или BIL 1 до $1,5 \times$ ULN и всяка стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Пациентите с умерена (BIL $>$ $1,5$ до $3 \times$ ULN) и тежка степен на чернодробно увреждане (BIL $>$ $3 \times$ ULN) трябва да бъдат наблюдавани по-често за нежелани реакции и трябва да се направи подходяща корекция на дозата (вж. Таблица 1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Opureg при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Opureg е за перорално приложение.

Opureg може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките не трябва да се разделят, чупят, разтварят или дъвчат (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност

Лечението с Opureg може да бъде свързано с неутропения, тромбоцитопения и фебрилна неутропения (вж. точка 4.8 за честотата). Може да се наложи да се прекъсне, намали или преустанови приложението на Opureg за овладяване на хематологичната токсичност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни пристъпи. Пациентите с понижен брой на тромбоцитите трябва да бъдат посъветвани да съобщават ранните признаци и симптоми на кървене. Трябва да се осигури поддържаща терапия като антибиотици и/или антипиретици за лечение на инфекция/повишена температура и G-CSF за неутропения въз основа на индивидуалните характеристики на пациента, отговора към лечението и съгласно настоящите клинични насоки (вж. точка 4.2 Таблица 1).

Стомашно-чревна токсичност

Стомашно-чревната токсичност е най-честата нежелана реакция при пациенти, лекувани с Opureg (вж. точка 4.8). На пациентите трябва да се прилага профилактична антиеметична терапия при първите 2 цикъла на лечение с Opureg (вж. точка 4.2). Диарията трябва да се лекува незабавно при първата поява на симптомите. Може да се наложи да се прекъсне, намали или преустанови приложението на Opureg за овладяване на стомашно-чревната токсичност (вж. точка 4.2).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъжете и жените

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението. Мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението (вижте точка 4.6).

Лактозна непоносимост

Таблетките Opureg съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с азацитидин.

Препоръчва се предпазливост и наблюдение при съпътстващо приложение с други антинеопластични средства, тъй като не може да се изключи антагонистичен, адитивен или синергичен фармакодинамичен ефект. Тези ефекти могат да зависят от дозата, последователността и схемата на приложение.

Експозицията на Opureg се повлиява минимално при едновременно приложение на инхибитор на протонната помпа (омепразол). Следователно не се изисква модифициране на дозата, когато Opureg се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа или други модификатори на рН.

Въз основа на данните от *in vitro* проучване на азацитидин с човешки чернодробни фракции метаболизмът на азацитидин не се медира от изоензимите на цитохром P450 (CYP). Затова взаимодействия, свързани с тези индуктори или инхибитори на CYP, се приемат за малко вероятни (вж. точка 5.2).

Клинично значими инхибиращи или индуктивни ефекти на азацитидин върху субстрати на цитохром P450 са малко вероятни (вижте точка 5.2). Не се предполагат клинично значими лекарствени взаимодействия при едновременното приложение на Opureg със субстрати на Р-гликопротеин (P-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), транспортерите на органични аниони (OAT) OAT1 и OAT3, полипептиди, транспортиращи органични аниони (OATP) OATP1B1 и OATP1B3, или транспортери на органични катиони (OCT) OCT2.

Азацитидин не е субстрат на P-gp, затова не се очаква да си взаимодейства с индуктори или инхибитори на P-gp.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъжете и жените

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението. Мъжете трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението и трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението (вж. точки 4.4 и 5.3).

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на Opureg при бременни жени. Проучванията при мишки показват репродуктивна токсичност и токсичност за развитието (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Въз основа на резултатите от проучвания при

животни и механизма му на действие Opureg не се препоръчва по време на бременност (особено през първия триместър, освен ако не е абсолютно необходимо) и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. За всеки отделен случай трябва да се преценят ползите от лечението и възможните рискове за плода. Ако пациентка или партньорка на пациент забременее, докато приема Opureg, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали азациитидин или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Кърменето е противопоказано по време на терапия с Opureg поради възможните сериозни нежелани реакции при кърмачето (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма данни за ефекта на азациитидин върху фертилитета при хора. Има документирани нежелани реакции по отношение на фертилитета при приложение на азациитидин при мъжки животни (вж. точка 5.3). Пациентите, които искат да заченат дете, трябва да бъдат съветвани да потърсят консултация относно репродуктивността и криоконсервирането на яйцеклетки или сперма преди започване на лечението с Opureg.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Opureg повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора при употребата на Opureg. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са гадене (64,8%), повръщане (59,7%), диария (50,4%), неутропения (44,5%), умора/астения (44,1%)⁵, запек (38,6%), тромбоцитопения (33,5%), коремна болка (21,6%)⁴, инфекция на дихателните пътища (17%)², артралгия (13,6%), намален апетит (12,7%), фебрилна неутропения (11,9%), болки в гърба (11,9%), левкопения (10,6%), болка в крайниците (10,6%) и пневмония (10,2%)¹.

Сериозни нежелани реакции са възникнали при 16,1% от пациентите, приемали Opureg. Най-често наблюдаваните сериозни нежелани реакции са фебрилна неутропения (6,8%) и пневмония (5,1%)¹.

Окончателно прекратяване на лечението с Opureg поради нежелана реакция е настъпило при 6,8% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, изискващи окончателно прекратяване, са гадене (2,1%), диария (1,7%) и повръщане (1,3%).

Прекъсване на приема поради нежелана реакция е настъпило при 36,4% от пациентите, получавали Opureg. Нежеланите реакции, изискващи прекъсване на лечението, включват неутропения (19,9%), тромбоцитопения (8,5%), гадене (5,5%), диария (4,2%), повръщане (3,8%), пневмония (3,4%)¹, левкопения (2,5%), фебрилна неутропения (2,1%) и коремна болка (2,1%)⁴.

Намаляване на дозата поради период на нежелана реакция е настъпило при 14% от пациентите, получавали Opureg. Нежеланите реакции, изискващи намаляване на дозата, включват неутропения (5,5%), диария (3,4%), тромбоцитопения (1,7%) и гадене (1,7%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 2 по-долу представя категориите по честота на НЛР, съобщени в основното проучване Фаза 3 с Opureg. Общо 236 пациенти са приемали Opureg. Медианата на продължителността на лечението е 11,6 месеца (диапазон: 0,5 до 74,3 месеца) за рамото с Opureg.

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Нежеланите реакции са представени в таблицата по-долу според най-високата наблюдавана честота.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти с ОМЛ, получаващи поддържаща терапия с Opureg.

Системо-органен клас	Всички степени ^a честота
Инфекции и инфестации	Много чести Пневмония ^{1, 6} , инфекция на дихателните пътища ² Чести Грип, инфекция на пикочните пътища ³ , бронхит, ринит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения, тромбоцитопения ⁶ , фебрилна неутропения ⁶ , левкопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Намален апетит
Психични нарушения	Чести Тревожност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Гадене, повръщане, диария, запек, коремна болка ⁴
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Артралгия, болка в гърба, болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора / астения ⁵
Изследвания	Чести Намаляване на телло

^aВсички нежелани събития при поне 5,0% от пациентите в рамото с Opureg и с поне 2,0% по-висока честота от рамото с плацебо.

¹Групираните термини включват пневмония, бронхопулмонална аспергилоза, белодробна инфекция, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, атипична пневмония, бактериална пневмония и гъбична пневмония.

²Групираните термини включват инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на дихателните пътища и вирусна инфекция на дихателните пътища.

³Групираните термини включват инфекция на пикочните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища, инфекция на пикочните пътища с *Escherichia* и цистит.

⁴Групираните термини включват коремна болка, болка в горната част на корема, коремна дискомфорт и гастроинтестинална болка.

⁵Групираните термини включват умора и астения.

⁶Нежелани реакции, поне една от които се счита за животозастрашаваща (ако резултатът от реакцията е смърт, тя се включва в случаите на смърт).

Описание на подбрани нежелани реакции

Хематологична токсичност

Новодиагностицирана или влошена неутропения степен 3 или по-висока (41,1%), тромбоцитопения (22,5%) или фебрилна неутропения (11,4%) са често съобщавани нежелани реакции при пациенти, лекувани с Opureg. Първа поява на степен 3 или 4 неутропения, тромбоцитопения или фебрилна неутропения се наблюдава в рамките на първите 2 цикъла

съответно при 19,9%, 10,6% и 1,7% от пациентите, лекувани с Opureg. Вижте точка 4.2 за насоки за наблюдение и лечение.

Стомашино-чревна токсичност

Стомашино-чревните токсичности са най-честите нежелани реакции при пациенти, лекувани с Opureg. Съобщава се за гадене (64,8%), повръщане (59,7%) и диария (50,4%) при пациенти, лекувани с Opureg. Диария степен 3 или по-висока се наблюдава при 5,1% от пациентите, а повръщане и гадене степен 3 или по-висока се наблюдават съответно при 3,0% и 2,5% от пациентите, лекувани с Opureg. Първата поява на гадене, повръщане или диария степен 3 или 4 се наблюдава в рамките на първите 2 цикъла при съответно 1,7%, 3,0% и 1,3% от пациентите, лекувани с Opureg. Вижте точка 4.2 за насоки за наблюдение и лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране състоянието на пациента трябва да се следи чрез съответната кръвна картина и да се прилага поддържащо лечение при нужда съгласно местните указания. Няма познат специфичен антидот при предозиране с Opureg.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, пиримидинови аналози, АТС код: L01BC07

Механизъм на действие

Азациитидин е инхибитор на ДНК метилтрансферазата и епигенетичен модификатор. Азациитидин се включва в ДНК и РНК след клетъчно поемане и ензимна биотрансформация до нуклеотидни трифосфати. Включването на азациитидин в ДНК на ОМЛ клетките променя епигенетичните пътища чрез инхибиране на ДНК метилтрансферазите и редуциране на ДНК метилирането. Това води до промяна в експресията на гени, включително реекспресия на гени, регулиращи туморното потискане, имунните пътища, клетъчния цикъл и диференцирането на клетките. Включването на азациитидин в РНК на ОМЛ клетките инхибира РНК метилтрансферазата, намалява метилирането на РНК, стабилността на РНК и протеиновия синтез.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Opureg са проучени в едно многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), с паралелни групи с цел оценка на Opureg спрямо плацебо като поддържаща терапия при пациенти с ОМЛ. Включени са пациенти с *de novo* ОМЛ, ОМЛ в следствие на предварително диагностицирани миелодиспластични синдроми (MDS) или хронична миеломоноцитна левкемия (CMML); пациентите са на възраст ≥ 55 години и са в първа пълна ремисия (CR) или пълна ремисия с непълно възстановяване на кръвната картина (CRi) в рамките на 4 месеца (+/- 7 дни) след интензивна индукционна химиотерапия със или без консолидираща терапия. По време на рандомизацията пациентите не отговарят на условията за ТХСК, което включва пациенти, които нямат донор за трансплантация или които са избрали да не пристъпят към ТХСК.

Пациентите и в двете рамена на лечение са получили най-добрата поддържаща грижа, която изследователят счита за нужна. Най-добрата поддържаща грижа включва, но не се ограничава до, лечение с трансфузии на червени кръвни клетки (RBC), тромбоцитни трансфузии, използване на стимулиращо еритропоезата средство, антибиотична, антивирусна и/или противогъбична терапия, G-CSF, антиеметична терапия и хранителна подкрепа.

Пациенти, постигнали CR/CRi след завършване на интензивна индукционна терапия със или без консолидация, са приемали Onureg 300 mg (N=236) или плацебо (N=233) веднъж дневно в Дни 1 до 14 от всеки 28-дневен цикъл. В случай на рецидив на заболяването (5% до 15% бласти в периферната кръв или костния мозък), схемата на дозиране се удължава до 21 дни от повтарящите се 28-дневни цикли на лечение по преценка на лекаря. Лечението продължава до прогресия на заболяването (над 15% бласти се наблюдават в периферната кръв или костния мозък) или до неприемлива токсичност.

Общо 472 пациенти са рандомизирани 1:1 в рамената с Onureg и плацебо. Изходните демографски и болестни характеристики за популацията от пациенти с ОМЛ са балансирани между рамената на лечение, както е показано в Таблица 3. Медианата на продължителност на лечението е 11,6 месеца (диапазон: 0,5 до 74,3 месеца) за рамото с Onureg *спрямо* 5,7 месеца (диапазон: 0,7 до 68,5 месеца) за рамото с плацебо. Общо 51 пациенти (21%), приемащи Onureg, и 40 пациенти (17%), приемащи плацебо, са удължили схемата на дозиране до 300 mg дневно в продължение на 21 дни поради рецидив на заболяването ОМЛ.

От 469 пациенти в проучването фаза 3, които са получили лечение, 61% (285/469) са на възраст 65 или повече години и 11% (51/469) са на възраст 75 или повече години. Не са наблюдавани общи разлики по отношение на безопасността или ефикасността на Onureg между тези пациенти и по-младите пациенти.

Таблица 3: Изходни демографски данни и характеристики на заболяването в проучване СС-486-AML-001

Параметър	Onureg (N = 238)	Плацебо (N = 234)
Възраст (години)		
Медиана (мин, макс)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Възrastова категория, n (%)		
<65 години	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 години до <75 години	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 години	28 (11,8)	24 (10,3)
Пол, n (%)		
Мъже	118 (49,6)	127 (54,3)
Жени	120 (50,4)	107 (45,7)
Раса, n (%)		
От бялата раса	216 (90,8)	197 (84,2)
Чернокожи или афроамериканци	2 (0,8)	6 (2,6)
От азиатски произход	6 (2,5)	20 (8,5)
Други	12 (5,0)	11 (4,7)
Не са събирани или докладвани данни	2 (0,8)	0 (0)
Функционално състояние по 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)
Цитогенетичен риск при диагностицирането, n (%)		

Параметър	Onureg (N = 238)	Плацебо (N = 234)
Междинен риск ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
С висока степен на риск ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Първоначална класификация на ОМЛ, n (%)		
ОМЛ с рецидивиращи генетични аномалии	39 (16,4)	46 (19,7)
ОМЛ с промени, свързани с миелодисплазия	49 (20,6)	42 (17,9)
Терапевтично свързани миелоидни неоплазии	2 (0,8)	0 (0)
ОМЛ, неопределена по друг начин	148 (62,2)	145 (62,0)
Липсва	0 (0)	1 (0,4)
Тип ОМЛ, n (%)		
Новодиагностицирана (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Вторична	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD статус при рандомизацията³, n (%)		
Негативен	133 (55,9)	111 (47,4)
Позитивен	103 (43,3)	116 (49,6)
Липсва	2 (0,8)	7 (3,0)

ОМЛ=остра миелогенна левкемия, MDS=миелодиспластичен синдром, CMML=хронична миеломоноцитна левкемия, ECOG=Източна кооперативна онкологична група, CR=морфологична пълна ремисия, CRi=морфологична CR с непълно възстановяване на броя кръвни клетки

¹Междинният риск е дефиниран като нормална цитогенетика +8, t(9;11) или друг, недефиниран.

²Високата степен на риск е дефинирана като комплексна (≥ 3 аномалии): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9; 11); inv(3); t(3;3); t(6;9) или t(9;22). Източник за междинния и високия риск : Насоки за ОМЛ от клиничната практика на Националната мрежа за борба с рака (National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML).

³MRD статусът в костния мозък е измерен при скрининга посредством поточен цитометричен анализ с ниво на чувствителност 0,1%.

Повечето пациенти са получили консолидираща терапия след индукционна терапия както в рамената на лечение с Onureg (78%), така и в рамената с плацебо (82%); над 90% от тези пациенти във всяко рамо на лечение са получили 1 или 2 цикъла консолидираща терапия след индукционната терапия (Таблица 4).

Таблица 4: Консолидираща терапия в проучването CC-486-AML-001

Параметър	Onureg (N=238)	Плацебо (N=234)
Получена консолидираща терапия след индукция		
Да, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Цикъл, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Цикъла, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Цикъла, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Не, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR / CRi статус при рандомизацията		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Не в CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Липсва, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR=пълна ремисия; CRi=морфологична CR с непълно възстановяване на броя кръвни клетки.

^a Тези пациенти имат изходни нива на бласти в костния мозък по-ниски от 5% и ANC <1 x 10⁹ и тромбоцити <100 x 10⁹.

Ефикасността на Onureg при възрастни пациенти с ОМЛ е установена въз основа на общата преживяемост (OS) и преживяемостта без рецидив (RFS).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати по отношение ефикасността в СС-486-AML-001 (ITT Популация)

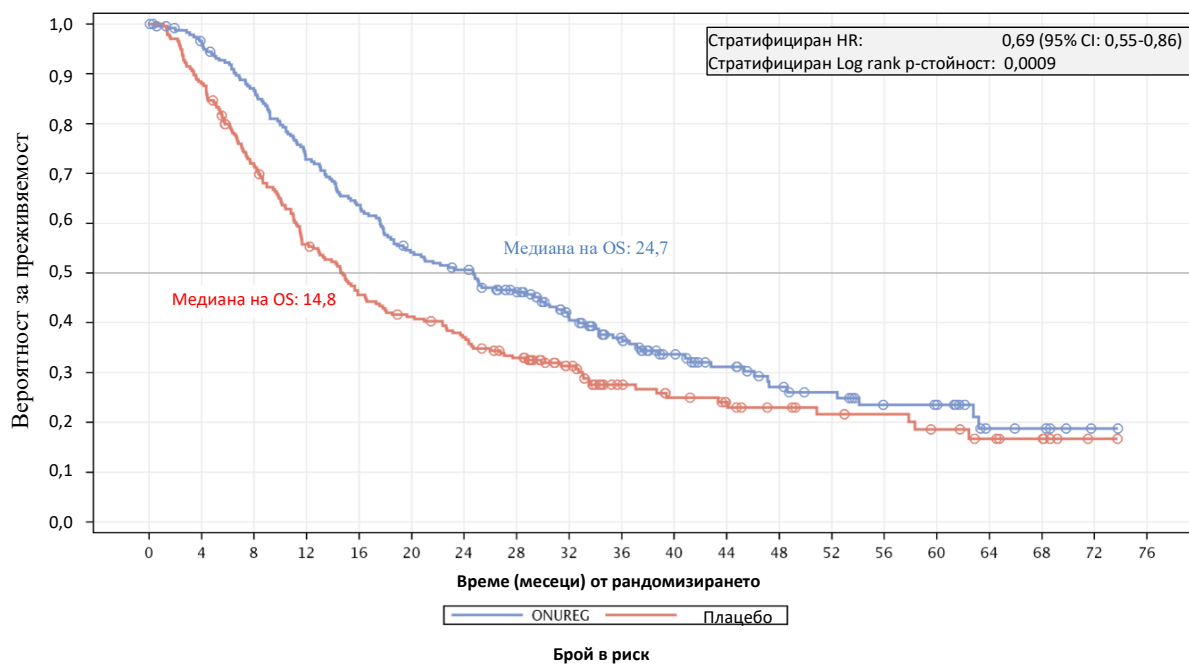
Крайни точки	Onureg (N=238)	Плацебо (N=234)
Обща преживяемост (OS)		
OS събития, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Медиана на OS, месеци (95% CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Коефициент на риска (95% CI)	0,69 (0,55; 0,86)	
p-стойност	0,0009	
Преживяемост без рецидив (RFS)		
Събития, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Медиана на RFS, месеци (95% CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Коефициент на риска (95% CI)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-стойност	0,0001	
Време до рецидива		
Рецидив, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Медиана на времето до рецидива, месеци, (95% CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Време до преустановяване на лечението		
Лечението е преустановено, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Медиана на времето до преустановяване на лечението, месеци (95% CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Лечението е преустановено – рецидив на заболяването, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI=Доверителен интервал (Confidence Interval)

Анализът на OS и RFS по предварително определените подгрупи показва последователен ефект от лечението с Onureg в демографските и свързаните с болестта подгрупи, включително изходен цитогенетичен риск, брой на получените предишни цикли на консолидация и CR/CRi статус.

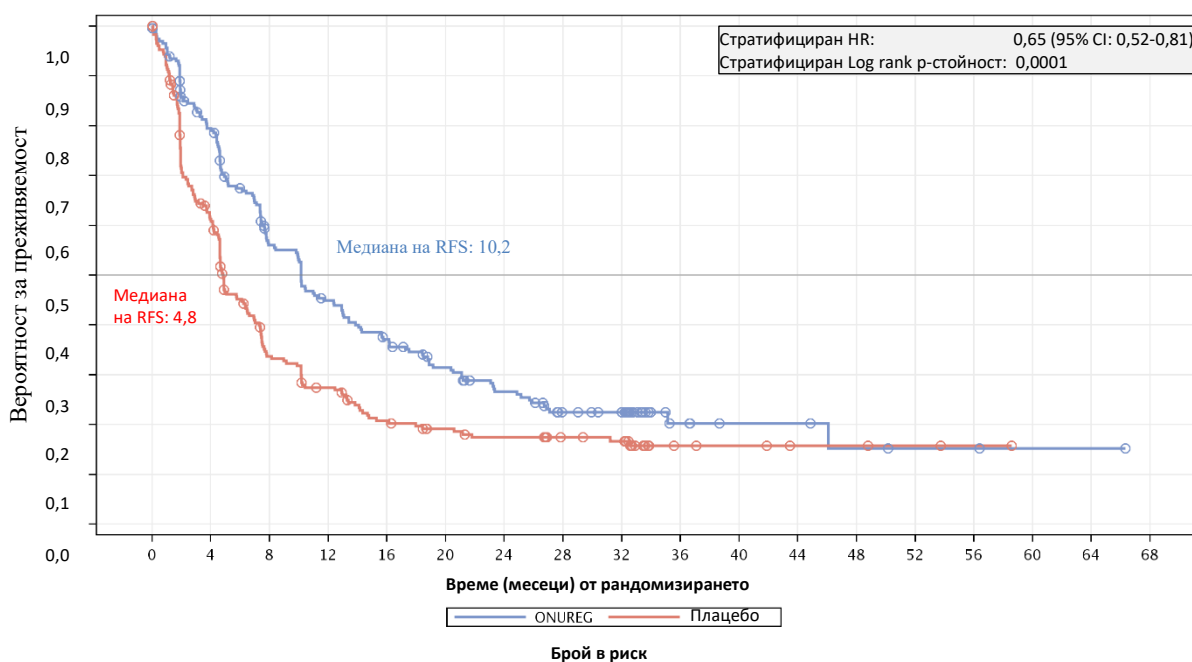
Кривите на Kaplan-Meier показват резултатите от OS (вж. Фигура 1) и RFS (вж. Фигура 2).

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост Onureg спрямо плацебо (ITT Популация)



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

Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за преживяемостта без рецидив: Onureg спрямо плацебо (ITT Популация)



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

При пациенти, чиято схема на дозиране е удължена до 300 mg в продължение на 21 дни поради рецидив на заболяването, медианата на OS (22,8 месеца за Onureg и 14,6 месеца за плацебо) и медианата на RFS (7,4 месеца за Onureg и 4,6 месеца за плацебо) са сравними с общите резултати от проучването.

Opureg демонстрира благоприятен терапевтичен ефект за OS в сравнение с плацебо както при пациенти, положителни за минимално остатъчно заболяване (MRD), така и при MRD-отрицателни болни. Ефектът от лечението за OS е по-изразен при MRD-позитивни пациенти (HR=0,69; 95% CI: 0,51; 0,93), отколкото при MRD-негативни пациенти (HR=0,81; 95% CI: 0,59; 1,12).

Обусловено от здравето качество на живот (Health related quality of life, HRQoL)

HRQoL е оценено с помощта на скалата за функционална оценка на умората при хронични заболявания (Functional assessment of chronic illness therapy, FACIT – fatigue scale), Индекса на полезността на здравното състояние EQ-5D-3L, който се изчислява на базата на 5 свързани със здравето области при 3 възможни нива на отговора (Five dimensions three levels, EQ-5D-3L) и визуално-аналоговата скала на болката (VAS). На изходно ниво пациентите имат ниско ниво на умора и добро ниво на HRQoL, които обикновено са сравними с тези на общото население на сходна възраст. Това ниво на HRQoL се запазва във времето с Opureg в сравнение с изходното ниво и с плацебо. Установено е, че както времето до определено влошаване, така и делът на пациентите с клинично значимо влошаване са сходни между пациентите, получаващи Opureg и плацебо. Като цяло констатациите показват, че HRQoL е сходно между лечението с Opureg и плацебо, без клинично значимо влошаване във времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Експозицията обикновено е линейна с пропорционално на дозата повишение при системна експозиция; наблюдава се висока интериндивидуална вариабилност. Средно геометричните (коefficient на вариация [%CV]) стойности на C_{max} и AUC след перорално приложение на единична доза 300 mg са съответно 145,1 ng/ml (63,7) и 241,6 ng h/ml (64,5). Многократното приложение съгласно препоръчания режим на дозиране не водят до натрупване на лекарството. Абсорбцията на азациитидин е бърза, с медиана на T_{max} от 1 час след приема на дозата. Средната бионаличност при перорално приложение спрямо подкожно (s.c.) приложение е приблизително 11%.

Ефект от храната

Въздействието на храната върху експозицията на Opureg е минимално. Следователно, Opureg може да се прилага със или без храна.

Разпределение

След перорално приложение средно геометричният привиден обем на разпределение е 12,6 l/kg за лице с тегло 70 кг. Свързването на азациитидин с плазмените протеини е 6 до 12%.

Биотрансформация

Въз основа на данните от *in vitro* проучвания метаболизмът на азациитидин изглежда не се медира от изоензимите на цитохром P450 (CYP). Азациитидин претърпява спонтанна хидролиза и дезаминиране, медирано от цитидин дезаминазата.

Елиминиране

Средно геометричният привиден клирънс е 1242 l/час, а средно геометричният полуживот е приблизително 0,5 часа. След интравенозно приложение на ^{14}C азациитидин на 5 пациенти с рак кумулативната екскреция чрез урината е 85% от радиоактивната доза. Екскрецията чрез фекалиите представлява <1% от приложената радиоактивност в продължение на 3 дни. Средната екскреция на радиоактивност в урината след подкожно приложение на ^{14}C -азациитидин е 50%. Количеството непроменен азациитидин, който се открива в урината, спрямо дозата е <2% след подкожно (s.c.) или перорално приложение. Екскрецията чрез фекалиите не е измерена след перорално приложение.

Фармакодинамични ефекти

Епигенетичният регулаторен ефект на азациитидин за намаляване на общото ниво на метилирането на ДНК в кръвта се поддържа с продължителна експозиция на 300 mg дневно,

прилагани в продължение на 14 или 21 дни от 28-дневен цикъл при миелоидни ракови заболявания, включително пациенти с ОМЛ в проучване Фаза 1/2. Наблюдава се положителна корелация между експозицията на азацитидин в плазмата и фармакодинамичния ефект на намаляване на общото ниво на метилиране на ДНК в кръвта.

Специални популации

Старческа възраст

При популационен фармакокинетичен (ФК) анализ на 286 пациенти с ОМЛ възрастта (от 46 до 93 години) няма клинично значими ефекти за ФК на Opureg. Поради това, не се налага промяна на дозата на Opureg независимо от възрастта на пациента.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Чернодробното увреждане е малко вероятно да повлияе на ФК в клинично значима степен, тъй като азацитидин претърпява спонтанна хидролиза и дезаминиране, медирано от цитидин дезаминазата. Един популационен ФК анализ установява, че AST (8 до 155 U/l), ALT (5 до 185 U/l) и лека степен на чернодробно увреждане ($BIL \leq ULN$ и $AST > ULN$ или $BIL 1$ до $1,5 \times ULN$ и всяка стойност на AST) нямат клинично значими ефекти за ФК на азацитидин. Ефектите на умерена до тежка степен на чернодробно увреждане ($BIL > 1,5 \times ULN$ и всяка стойност на AST) за ФК на азацитидин са неизвестни.

Бъбречно увреждане

ФК на азацитидин при 6 пациенти с рак с нормална бъбречна функция ($CL_{Cr} > 80$ ml/min) и 6 пациенти с рак с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) е сравнена след ежедневно подкожно приложение (Дни 1 до 5) на доза 75 mg/m²/ден. При тежка степен на бъбречно увреждане се повишава експозицията на азацитидин с приблизително 70% след еднократно и 41% след многократно подкожно приложение. Това повишаване на експозицията не е свързано с увеличаване на нежеланите събития.

Популационен ФК анализ след приложение на доза 300 mg Opureg установява, че пациенти с лека ($CL_{Cr}: \geq 60$ до < 90 ml/min), умерена ($CL_{Cr}: \geq 30$ до < 60 ml/min) и тежка степен на ($CL_{Cr}: < 30$ ml/min) бъбречно увреждане имат съответно 19%, 25% и 38% увеличение на AUC на азацитидин в плазмата. Ефектът от тежко бъбречно увреждане за Opureg е подобен на гореспоменатото клинично проучване за бъбречно увреждане с инжекционен азацитидин (~40% увеличение на AUC). Експозицията на азацитидин (AUC) е приблизително 75% по-ниска след перорално приложение спрямо експозицията, постигната след s.c. приложение; поради това увеличаването на експозицията с приблизително 40% след перорално приложение все още се счита за безопасно и поносимо. Поради това, не се препоръчват промени на дозата на Opureg при пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

Раса/етническа принадлежност

Не са известни ефектите на расата/етническата принадлежност за ФК на Opureg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В 14-дневно проучване при кучета за токсичност при перорално приложение, смърт е настъпила при дози 8 и 16 mg/m²/ден. Максималната поносима доза (MTD) е 4 mg/m²/ден. При 1 или всички дози се наблюдава панцитопения, свързана с хипоплазия на костния мозък, лимфоидно изчерпване, дилатация на жлезата/лумена и единична клетъчна некроза в лигавичните крипти на тънките и дебелите черва и/или централобуларна хепатоцелуларна вакуолизация. При MTD тези находки частично или напълно отшумяват след 3 седмици. След парентерално приложение на азацитидин в съпоставими дозови граници смърт и подобни токсичности за целеви органи са наблюдавани при гризачи, кучета и маймуни. Неклиничните данни от проучвания за токсичност при многократно приложение на азацитидин не показват особен риск за хора.

Азациитидин индуцира *in vitro* както генни мутации, така и хромозомни аберации в системи от бактериални клетки и от клетки на бозайници. Канцерогенният потенциал на азациитидин е проучен при мишки и плъхове. Азациитидин индуцира тумори на хемопоеичната система при женски мишки при интраперитонеално приложение 3 пъти седмично в продължение на 52 седмици. Установена е повишена честота на тумори на лимфо-ретикуларната система, белия дроб, млечните жлези и кожата при мишки, третирани с интраперитонеално приложение азациитидин в продължение на 50 седмици. Проучване на туморогенния потенциал при плъхове показва повишена честота на тумори на тестисите.

Проучвания на ранната ембриотоксичност при мишки показват 44% честота на интраутеринна ембрионална смъртност (повишена резорбция) след еднократно интраперитонеално инжектиране на азациитидин по време на органогенезата. Установени са нарушения на развитието на мозъка при мишки, на които е прилаган азациитидин преди или към момента на затварянето на твърдото небце. При плъхове азациитидин не предизвиква нежелани реакции, когато се прилага преди имплантацията, но е категорично ембриотоксичен при приложение по време на органогенезата. Феталните аномалии по време на органогенезата при плъхове включват: аномалии на централната нервна система (ЦНС) (екзенцефалия/енцефалоцеле), аномалии на крайниците (микромелия, криво стъпало, синдактилия, олигодактилия) и други (микрофталмия, микрогнатия, гастросхиза, оток и аномалии на ребрата).

Приложението на азациитидин на мъжки мишки преди чифтосването им с нетретирани женски води до намалена плодовитост и загуба на поколението по време на следващото ембрионално или постнатално развитие. Третирането на мъжки плъхове води до намаляване на теглото на тестисите и епидидима, намален брой на сперматозоидите, намалена честота на бременностите, повече анормални ембриони и повишена загуба на ембриони при чифтосаните с тях женски (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на таблетката

Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E572)
Манитол (E421)
Силифицирана микрокристална целулоза (E460, E551)

Обвивка на Opureg 200 mg таблетки

Opadry II pink, съдържащ:
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Полиетиленгликол/макроголи (E1521)
Триацетин (E1518)
Железен оксид, червен (E172)

Обвивка на Opureg 300 mg таблетки

Opadry II brown, съдържащ:
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Полиетиленгликол/макроголи (E1521)
Триацетин (E1518)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в блистери от найлон (OPA) / поливинил хлорид (PVC)/ алуминий с алуминиево фолио, през което таблетките се избутват.

Опаковка съдържаща по 7 или 14 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Opureg е цитотоксичен лекарствен продукт. При контакт на кожата с прах от филмираните таблетки кожата трябва незабавно да се измие обилно с вода и сапун. При контакт на праха с лигавиците участъкът трябва да се изплакне обилно с вода.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Opureg 200 mg филмирани таблетки
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Opureg 300 mg филмирани таблетки
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opureg 200 mg филмирани таблетки
азацитидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg азацитидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

Таблетките не трябва да се делят, чупят, разтварят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: при работа с таблетките е необходимо повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1556/001 (Опаковка със 7 филмирани таблетки)
EU/1/21/1556/002 (Опаковка с 14 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onureg 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opureg 300 mg филмирани таблетки
азацитидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg азацитидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

Таблетките не трябва да се делят, чупят, разтварят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: при работа с таблетките е необходимо повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1556/003 (Опаковка със 7 филмирани таблетки)
EU/1/21/1556/004 (Опаковка с 14 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onureg 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opureg 200 mg таблетки
азацитидин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opureg 300 mg таблетки
азацитидин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Opureg 200 mg филмирани таблетки
Opureg 300 mg филмирани таблетки
азацитидин (azacitidine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opureg и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opureg
3. Как да приемате Opureg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opureg
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opureg и за какво се използва

Какво представлява Opureg

Opureg е противораково лекарство, което принадлежи към група лекарства, наречени „антиметаболити”. Opureg съдържа активното вещество „азацитидин”.

За какво се използва Opureg

Opureg се използва за лечение на възрастни пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Това е форма на раково заболяване, което засяга костния Ви мозък и може да причини проблеми с образуването на нормални кръвни клетки.

Opureg се използва за поддържане на заболяването под контрол (ремисия, когато заболяването е по-малко тежко или не е активно).

Как действа Opureg

Opureg предотвратява растежа на раковите клетки. Азацитидин, активното вещество в Opureg, действа, като променя начина, по който клетките активират и дезактивират гените. То също намалява образуването на нов генетичен материал (РНК и ДНК). Смята се, че тези ефекти блокират растежа на раковите клетки при левкемия.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как действа Opureg или защо Ви е предписано това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Opureg

Не приемайте Opureg

- ако сте алергични към азацитидин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Кръвни изследвания

Ще Ви бъдат правени кръвни изследвания преди започване на лечението и по време на лечението с Opureg, за да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и дали черният дроб и бъбреците Ви работят нормално. Вашият лекар ще реши колко често ще Ви се правят кръвни изследвания.

Незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението с Opureg:

- синини или кървене - това може да се дължи на нисък брой кръвни клетки, наречени тромбоцити;
- повишена температура - това би могло да се дължи на инфекция в резултат на понижен брой на белите кръвни клетки, което може да е животозастрашаващо;
- диария, повръщане или гадене (позиви за повръщане).

Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата, временно или окончателно да спре лечението с Opureg. Лекарят може да Ви предпише други лекарства, които да Ви помогнат да се справите с тези симптоми.

Деца и юноши

Opureg не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Opureg

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага поради възможността Opureg да повлияе на начина, по който някои лекарства действат. Също така е възможно и други лекарства да повлияят действието на Opureg.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Мъжете не трябва да зачеват дете, докато са на лечение с Opureg.

Бременност

Не приемайте Opureg по време на бременност, тъй като може да навреди на Вашето бебе. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението.

Контрацепция

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, докато приемате Opureg и за 6 месеца след лечението с Opureg. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция, докато приемат Opureg и за 3 месеца след спиране на лечението с Opureg.

Вашият лекар ще обсъди с вас най-подходящия метод за контрацепция, който да използвате.

Кърмене

Не трябва да кърмите, когато използвате Opureg, тъй като това може да е вредно за Вашето дете.

Фертилитет

Opureg може да повлияе върху Вашата способност да имате дете. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата му.

Шофиране и работа с машини или инструменти

Може да се почувствате уморени, отпаднали или да имате проблеми с концентрацията. Ако това се случи с Вас или ако имате други нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини или инструменти.

Opureg съдържа лактоза

Opureg съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Opureg съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Opureg

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко от лекарството да приемате

- Препоръчителната доза е 300 mg веднъж дневно, приемана през устата.
- Вашият лекар може да намали дозата на 200 mg веднъж дневно.

Opureg се дава в лечебни цикли от 28 дни.

- Вие приемате Opureg всеки ден в продължение на 14 дни от всеки 28-дневен цикъл.
- Това е последвано от период без лечение с продължителност 14 дни през оставащата част на цикъла.

Вашият лекар ще определи каква доза Opureg да приемате. Лекарят може да реши:

- да удължи лечението Ви над 14 дни от всеки цикъл на лечение
- да намали дозата Ви или временно да прекъсне лечението
- да намали лечението Ви до 7 дни.

Винаги приемайте Opureg точно както е предписано от Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви даде лекарство, което помага да се намали риска от гадене и повръщане. Ще го приемате 30 минути преди всяка таблетка Opureg по време на първия и втория цикъл на лечение. Вашият лекар ще Ви каже да го приемате за по-дълъг период, ако имате нужда.

Как да приемате това лекарство

- Приемайте Opureg веднъж дневно по едно и също време всеки ден.
- Глътнете таблетката цяла с пълна чаша вода.
- За да сте сигурни, че сте получили правилната доза, не чупете, не стривайте, не разтваряйте и не дъвчете таблетките.
- Може да приемате лекарството с храна или между храненията.

Ако повърнете след прием на таблетка, не приемайте друга доза в същия ден. Вместо това приемете планираната доза в обичайното време на следващия ден. Не приемайте двойна доза в един и същ ден.

Ако прах от разчупена таблетка докосне кожата Ви, незабавно я измийте обилно с вода и сапун. Ако прахът попадне в очите, носа или устата Ви, изплакнете мястото обилно с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Opureg

Ако сте приели повече от необходимия брой таблетки, свържете се с Вашия лекар или веднага отидете в болница. Ако е възможно, вземете опаковката с лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Opureg

Ако сте пропуснали да приемете Opureg в обичайното време, приемете обичайната си доза веднага щом си спомните в същия ден и приемете следващата си доза в обичайното време на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата или повърнатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Opureg

Не спирайте приема на Opureg, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението с Opureg:

- синини или кръвене - това може да се дължи на нисък брой кръвни клетки, наречени тромбоцити.
- повишена температура - това би могло да се дължи на инфекция в резултат на понижения брой на белите кръвни клетки, което може да е животозастрашаващо.
- Диария, повръщане или гадене.

Други нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- запек
- болка в корема
- инфекции на носа, синусите и гърлото
- инфекция на белите дробове
- усещане на умора или отпадналост
- загуба на апетит
- болка, която засяга различни части на тялото - може да варира от остра до тъпа болка
- скованост на ставите
- болка в гърба.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- грип
- инфекция на пикочните пътища
- сenna хрема
- тревожност
- загуба на тегло.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opureg

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP” и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opureg

- Активното вещество е азациитидин. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg или 300 mg азациитидин.
- Другите съставки са кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E572), манитол (E421) и силифицирана микрокристална целулоза (E460, E551).
- Обвивка на таблетката 200 mg – Opadry II pink – съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, полиетиленгликол/макроголи (E1521), триацетин (E1518) и червен железен оксид (E172). Вижте точка 2 „Opureg съдържа натрий“.
- Обвивка на таблетката 300 mg – Opadry II brown – съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, полиетиленгликол/макроголи (E1521), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172). Вижте точка 2 „Opureg съдържа натрий“.

Как изглежда Opureg и какво съдържа опаковката

Opureg 200 mg филмирани таблетки са розови и с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „200” от едната страна и „ONU” от другата.

Opureg 300 mg филмирани таблетки са кафяви и с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „300” от едната страна и „ONU” от другата.

Филмираните таблетки са опаковани в блистери от алуминиево фолио.

Всяка опаковка съдържа 7 или 14 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.