

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onureg 200 mg potahované tablety
Onureg 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Onureg 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,61 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Onureg 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5,42 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Onureg 200 mg potahované tablety

Růžová, oválná potahovaná tableta 17,0 × 7,6 mm s vyraženým označením „200“ na jedné straně a „ONU“ na straně druhé.

Onureg 300 mg potahované tablety

Hnědá, oválná potahovaná tableta 19,0 × 9,0 mm s vyraženým označením „300“ na jedné straně a „ONU“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Onureg je indikován k udržovací léčbě u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML), kteří po indukční léčbě s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Onureg má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v používání chemoterapeutických léčivých přípravků.

Během prvních 2 léčebných cyklů mají být pacientům 30 minut před každou dávkou přípravku Onureg podána antiemetika. Profylaxi antiemetiky lze po 2 cyklech vynechat, jestliže u pacienta nedošlo k nauze a zvracení (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg azacitidinu perorálně jednou denně. Každý opakovaný cyklus tvoří 14denní léčebné období následované 14denním obdobím bez léčby (28denní léčebný cyklus).

V léčbě přípravkem Onureg se má pokračovat, dokud nebude v periferní krvi nebo kostní dřeni zjištěno maximálně 15 % blastů nebo do nepřijatelné toxicity (viz pokyny pro úpravu režimu podávání dávek při relapsu onemocnění).

Přípravek Onureg se z důvodu rozdílů v expozici, dávce a režimu léčby nemá zaměňovat s injekčně podávaným azacitidinem. Doporučuje se, aby si zdravotničtí pracovníci ověřili název léčivého přípravku, dávku a cestu podání.

Laboratorní testy

Před zahájením léčby je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. Vyšetření kompletního krevního obrazu se doporučuje provádět také každý druhý týden během prvních 2 cyklů (56 dnů), každý druhý týden po dobu dalších 2 cyklů po úpravě dávky a poté každý měsíc, vždy před zahájením dalšího cyklu léčby (viz bod 4.4).

Úprava režimu podávání dávek při relapsu AML

Dojde-li k relapsu onemocnění s 5 % až 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni, je třeba provést klinické vyšetření a zvážit prodloužení režimu dávkování ze 14 na 21 dnů opakovaného 28denního cyklu. Podávání dávek nemá v žádném 28denním období přesáhnout 21 dnů. Přípravek Onureg se má vysadit, pokud bylo v periferní krvi či kostní dřeni zjištěno více než 15 % blastů nebo dle uvážení lékaře.

Úprava dávky kvůli nežádoucím účinkům

Doporučení pro úpravu dávky při hematologických a nehematologických nežádoucích účincích vychází z klinických a laboratorních nálezů (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Úpravy dávky při hematologických a nehematologických nežádoucích účincích

Kritéria*	Doporučený postup
Neutropenie stupně 4 nebo neutropenie stupně 3 s horečkou	<u>První výskyt</u> <ul style="list-style-type: none">• Přerušit podávání přípravku Onureg. Jakmile se hladina neutrofilů vrátí na stupeň 2 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se stejnou dávkou.• Podle klinické indikace nasadit podpůrnou léčbu, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů (GCSF) (viz bod 4.4). <u>Výskyt ve 2 po sobě následujících cyklech</u> <ul style="list-style-type: none">• Přerušit podávání přípravku Onureg. Jakmile se hladina neutrofilů vrátí na stupeň 2 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se sníženou dávkou 200 mg.• Jestliže toxicita u pacienta přetrvává i po snížení dávky, zkrátit délku léčby o 7 dnů.• Pokud po snížení dávky a zkrácení režimu léčby toxicita stále trvá nebo se znovu dostaví, podávání přípravku Onureg ukončit.• Podle klinické indikace nasadit podpůrnou léčbu jako je GCSF (viz bod 4.4).
Trombocytopenie stupně 4 nebo trombocytopenie stupně 3 s krvácením	<u>První výskyt</u> <ul style="list-style-type: none">• Podávání přípravku Onureg přerušit. Jakmile se hladina trombocytů vrátí na stupeň 2 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se stejnou dávkou. <u>Výskyt ve 2 po sobě následujících cyklech</u> <ul style="list-style-type: none">• Podávání přípravku Onureg přerušit. Jakmile se hladina trombocytů vrátí na stupeň 2 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se sníženou dávkou 200 mg.

Kritéria*	Doporučený postup
	<ul style="list-style-type: none"> • Jestliže toxicita u pacienta přetrvává i po snížení dávky, zkrátit délku léčby o 7 dnů. • Pokud po snížení dávky a zkrácení režimu léčby toxicita stále trvá nebo se znovu dostaví, podávání přípravku Onureg ukončit.
Nauzea, zvracení nebo průjem stupně 3 nebo vyššího	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku Onureg přerušit. Jakmile se toxicita upraví na stupeň 1 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se stejnou dávkou. • Zahájit podpůrnou péči jako je léčba antiemetiky a léčit průjem při objevení symptomů (viz bod 4.4). • Pokud se příhoda dostaví znovu, přerušit podávání dávek, dokud se stav neupraví na stupeň 1 nebo nižší, a dávku snížit na 200 mg. • Jestliže toxicita u pacienta přetrvává i po snížení dávky, zkrátit délku léčby o 7 dnů. • Pokud po snížení dávky a zkrácení režimu léčby toxicita stále trvá nebo se znovu dostaví, podávání přípravku Onureg ukončit.
Jiné nehematologické příhody stupně 3 nebo vyššího	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku Onureg přerušit a v souladu s místními doporučeními poskytnout zdravotní péči. Jakmile se toxicita upraví na stupeň 1 nebo nižší, léčebný cyklus znovu zahájit se stejnou dávkou. • Pokud se toxicita dostaví znovu, podávání přípravku Onureg přerušit, dokud se stav neupraví na stupeň 1 nebo nižší, a dávku snížit na 200 mg. • Jestliže toxicita u pacienta přetrvává i po snížení dávky, zkrátit délku léčby o 7 dnů. • Pokud po snížení dávky a zkrácení režimu léčby toxicita stále trvá nebo se znovu dostaví, podávání přípravku Onureg ukončit.

* Stupeň 1 jsou lehké, stupeň 2 jsou středně těžké, stupeň 3 jsou těžké a stupeň 4 jsou život ohrožující nežádoucí účinky. Stupně toxicity odpovídají National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Vynechání nebo opožděné užití dávek

Pokud pacient dávku přípravku Onureg vynechá nebo ji neužije v obvyklou dobu, má ji užít co nejdříve v tentýž den. Další plánovanou dávku má pak užít v obvyklý čas následující den. V tentýž den nemá pacient užít dvě dávky.

Jestliže pacient dávku vyzvrací, nesmí v tentýž den užít další dávku, ale má pokračovat užitím dávky v obvyklou dobu následující den.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let se nedoporučují žádné úpravy dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin lze přípravek Onureg podávat bez úpravy úvodní dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin (BIL) ≤ horní hranice normy (ULN) a hodnota aspartátaminotransferázy (AST) > ULN, nebo hodnota BIL 1 až 1,5 × ULN a jakákoli hodnota AST) se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou (hodnota BIL > 1,5 až 3 × ULN) a těžkou poruchou funkce jater (hodnota BIL > 3 × ULN) je třeba sledovat častěji, zda se u nich nevyskytnou nežádoucí účinky, a dávku v takovém případě vhodně upravit (viz tabulka 1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onureg u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Onureg je určen k perorálnímu podání.

Onureg lze užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle. Tablety se mají polykat vcelku a zapít sklenicí vody, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se nemají dělit, drtit, rozpouštět ani žvýkat (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Léčba přípravkem Onureg může být spojena s neutropenií, trombocytopenií a febrilní neutropenií (viz bod 4.8, kde je uvedena frekvence výskytu). Ke zvládnutí hematologické toxicity může být nezbytné přerušit léčbu, snížit dávku či ukončit podávání přípravku Onureg. Pacienty je třeba upozornit, aby okamžitě hlásili epizody horečky. Pacienty s nízkým počtem trombocytů je třeba poučit, aby hlásili časně známky nebo příznaky krvácení. Na základě individuálních charakteristik pacienta, odpovědi na léčbu a v souladu se stávajícími doporučenými klinickými postupy je třeba zajistit podpůrnou péči, jako je podání antibiotik a/nebo antipyretik k léčbě infekce/horečky a GCSF k léčbě neutropenie (viz bod 4.2, tabulka 1).

Gastrointestinální toxicita

Gastrointestinální toxicita byla u pacientů léčených přípravkem Onureg nejčastějším nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). Během prvních 2 cyklů léčby přípravkem Onureg je třeba pacientům podávat profylakticky antiemetika (viz bod 4.2). Průjem je třeba léčit okamžitě, jakmile se objeví symptomy. Ke zvládnutí gastrointestinální toxicity může být nezbytné přerušit léčbu, snížit dávku či ukončit podávání přípravku Onureg (viz bod 4.2).

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Muži musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Intolerance laktosy

Tablety přípravku Onureg obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné konvenční klinické studie lékových interakcí s azacitidinem nebyly provedeny.

V případě souběžného podání s jinými cytostatiky se doporučuje opatrnost a sledování, jelikož nelze vyloučit antagonistický, aditivní nebo synergický farmakodynamický účinek. Tyto účinky mohou záviset na dávce, pořadí a schématu podávání.

Při současném podávání s inhibitorem protonové pumpy (omeprazole) byla expozice přípravku Onureg ovlivněna jen minimálně. Úprava dávky přípravku Onureg tedy není nutná, je-li přípravek podáván současně s inhibitory protonové pumpy nebo jinými přípravky ovlivňujícími pH.

Studie provedená *in vitro* s azacitidinem na lidských jaterních frakcích naznačila, že azacitidin nebyl metabolizován izoformami cytochromu P450 (CYP). Z toho důvodu se předpokládá, že interakce s induktory nebo inhibitory CYP nejsou pravděpodobné (viz bod 5.2).

Klinicky relevantní inhibiční nebo indukční účinky azacitidinu na metabolismus substrátů cytochromu P450 nejsou pravděpodobné (viz bod 5.2). Klinicky relevantní lékové interakce se nepředpokládají ani při současném podávání přípravku Onureg se substráty P-glykoproteinu (P-gp), proteinem rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportéry organických aniontů (OAT) OAT1 a OAT3, polypeptidy transportujícími organické anionty (OATP) OATP1B1 a OATP1B3 nebo transportéry organických kationtů (OCT) OCT2.

Azacitidin není substrátem P-gp, a proto se neočekává jeho interakce s induktory nebo inhibitory P-gp.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Muže je třeba upozornit, že po dobu léčby nesmí počít dítě, a že během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie musí používat účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 5.3).

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Onureg těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na myších a potkanech prokázaly reprodukční a vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku se podávání přípravku Onureg v těhotenství (zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné) a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. V každém individuálním případě je nutné zvážit přínos léčby oproti možnému riziku pro plod. Jestliže pacientka nebo partnerka pacienta během užívání přípravku Onureg otěhotní, je nutné pacientku/pacienta informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se azacitidin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení je během léčby přípravkem Onureg v důsledku potenciálních závažných nežádoucích účinků na kojené dítě kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Údaje o vlivu azacitidinu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky azacitidinu na fertilitu samců (viz bod 5.3). Pacientům, kteří si přejí počít dítě, je třeba doporučit, aby se obrátili na poradenskou službu pro asistovanou reprodukci a zvážili kryokonzervaci oocytů nebo spermatu ještě před zahájením léčby přípravkem Onureg.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Onureg má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání přípravku Onureg byla hlášena únava. Z toho důvodu se při řízení nebo obsluhování strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea (64,8 %), zvracení (59,7 %), průjem (50,4 %), neutropenie (44,5 %), únava/astenie (44,1 %)⁵, zácpa (38,6 %), trombocytopenie (33,5 %), bolest břicha (21,6 %)⁴, infekce dýchacích cest (17 %)², artralgie (13,6 %), snížená chuť k jídlu (12,7 %), febrilní neutropenie (11,9 %), bolest zad (11,9 %), leukopenie (10,6 %), bolest v končetině (10,6 %) a pneumonie (10,2 %)¹.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 16,1 % pacientů užívajících přípravek Onureg. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie (6,8 %) a pneumonie (5,1 %)¹.

V důsledku nežádoucích účinků bylo nutno přípravek Onureg trvale vysadit u 6,8 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které si trvalé vysazení přípravku vyžádaly, byly nauzea (2,1 %), průjem (1,7 %) a zvracení (1,3 %).

V důsledku nežádoucích účinků bylo nutno přerušit podávání u 36,4 % pacientů, kteří přípravek Onureg užívali. Nežádoucí účinky, které si vyžádaly přerušování podávání, zahrnovaly neutropenii (19,9 %), trombocytopenii (8,5 %), nauzeu (5,5 %), průjem (4,2 %), zvracení (3,8 %), pneumonii (3,4 %)¹, leukopenii (2,5 %), febrilní neutropenii (2,1 %) a bolest břicha (2,1 %)⁴.

Snížit dávky v důsledku období výskytu nežádoucích účinků bylo nutné u 14 % pacientů, kteří přípravek Onureg užívali. Nežádoucí účinky, které si vyžádaly snížení dávek, zahrnovaly neutropenii (5,5 %), průjem (3,4 %), trombocytopenii (1,7 %) a nauzeu (1,7 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 2 uvádí kategorie frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva (*adverse drug reactions*, ADR) hlášených v pilotní studii fáze 3 s přípravkem Onureg. Přípravek Onureg užívalo celkem 236 pacientů. Medián trvání léčby byl 11,6 měsíců (rozsah: 0,5 až 74,3 měsíců) v rameni s přípravkem Onureg.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle nejvyšší pozorované frekvence výskytu.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky léčiva (ADR) u pacientů s AML podstupujících udržovací léčbu přípravkem Onureg

Třída orgánových systémů	Všechny stupně^a frekvence
Infekce a infestace	Velmi časté Pneumonie ^{1,6} , infekce dýchacích cest ² Časté Chřipka, infekce močových cest ³ , bronchitida, rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Neutropenie, trombocytopenie ⁶ , febrilní neutropenie ⁶ , leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté Úzkost
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha ⁴

Třída orgánových systémů	Všechny stupně ^a frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté Artralgie, bolest zad, bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava/astenie ⁵
Vyšetření	Časté Snížení tělesné hmotnosti

^a Všechny nežádoucí příhody (*adverse events*, AE) u alespoň 5,0 % pacientů v rameni s přípravkem Onureg a alespoň o 2,0 % vyšší frekvencí výskytu než v rameni s placebem.

¹ Seskupené pojmy zahrnující pneumonii, bronchopulmonální aspergilózu, plicní infekci, pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, atypickou pneumonii, bakteriální pneumonii a mykotickou pneumonii.

² Seskupené pojmy zahrnující infekci horních cest dýchacích, infekci dýchacích cest a virovou infekci dýchacích cest.

³ Seskupené pojmy zahrnující infekci močových cest, bakteriální infekci močových cest, infekci močových cest vyvolanou bakteriemi *Escherichia* a cystitidu.

⁴ Seskupené pojmy zahrnující bolest břicha, bolest v nadbříšku, břišní diskomfort a gastrointestinální bolest.

⁵ Seskupené pojmy zahrnující únavu a astenii.

⁶ Nežádoucí účinky, z nichž byl alespoň jeden považován za život ohrožující (pokud bylo důsledkem účinku úmrtí, je zahrnuto do případů úmrtí).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická toxicita

Často hlášeným nežádoucím účinkem byla u pacientů léčených přípravkem Onureg nově vzniklá nebo zhoršující se neutropenie (41,1 %), trombocytopenie (22,5 %) nebo febrilní neutropenie (11,4 %) stupně 3 nebo vyššího. První výskyt neutropenie, trombocytopenie nebo febrilní neutropenie stupně 3 nebo 4 byl zaznamenán během prvních 2 cyklů u 19,9 %, 10,6 %, respektive 1,7 % pacientů léčených přípravkem Onureg. Pokyny pro sledování a zvládání těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.2.

Gastrointestinální toxicita

Gastrointestinální toxicita byla u pacientů léčených přípravkem Onureg nejčastějším nežádoucím účinkem. U těchto pacientů byla hlášena nauzea (64,8 %), zvracení (59,7 %) a průjem (50,4 %). Průjem stupně 3 nebo vyššího se vyskytl u 5,1 % pacientů a zvracení a nauzea stupně 3 nebo vyššího se vyskytly u 3,0 %, respektive 2,5 % pacientů léčených přípravkem Onureg. První výskyt nauzey, zvracení nebo průjmu stupně 3 nebo 4 byl zaznamenán během prvních 2 cyklů u 1,7 %, 3,0 %, respektive 1,3 % pacientů léčených přípravkem Onureg. Pokyny pro sledování a zvládání těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování má být u pacienta sledován krevní obraz a podle potřeby má být poskytnuta podpurná léčba v souladu s místními doporučeními. Na předávkování přípravkem Onureg není k dispozici žádné známé specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, analoga pyrimidinu, ATC kód: L01BC07

Mechanismus účinku

Azacitidin je inhibitor DNA methyltransferáz a epigenetický modifikátor. Po proniknutí do buňky a enzymatické biotransformaci na nukleosid-trifosfáty je azacitidin inkorporován do DNA a RNA. Inkorporace azacitidinu do DNA buněk zasažených AML pozměnila epigenetické dráhy prostřednictvím inhibice DNA methyltransferáz a snížení methylace DNA. Důsledkem toho byla změna exprese genů, včetně opětovné exprese genů regulujících supresi nádorů, imunitní dráhy, buněčný cyklus a diferenciaci buněk. Inkorporace azacitidinu do RNA buněk zasažených AML inhibovala RNA methyltransferázu, snižovala metylaci RNA a stabilitu RNA a omezovala syntézu proteinů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Onureg byly zkoumány v multicentrické, placebem kontrolované studii fáze 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) s dvojitě zaslepeným, randomizovaným uspořádáním v paralelních skupinách; studie hodnotila přípravek Onureg jako udržovací léčbu u pacientů s AML ve srovnání s placebem. Zařazení byli pacienti s *de novo* AML, sekundární AML po předchozí diagnóze myelodysplastických syndromů (MDS) nebo chronické myelomonocytické leukemie (CMML); pacienti byli ve věku ≥ 55 let a dosáhli první kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi) během 4 měsíců (+/- 7 dnů) po intenzivní indukční chemoterapii s konsolidační léčbou nebo bez ní. V době randomizace nebyli pacienti způsobilí pro HSCT, takže zahrnuti byli pacienti, kteří neměli dárce transplantátu, nebo kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Pacientům v obou léčebných ramenech byla věnována nejlepší možná podpůrná péče, jak ji zkoušející pokládal za nezbytnou. Nejlepší možná podpůrná péče spočívala mimo jiné v léčbě transfuzemi erytrocytů (RBC), transfuzemi trombocytů, v použití látek stimulujících erytropoézu, antibiotik, antivirotik a/nebo antimykotik, GCSF, antiemetik a v podpoře výživy.

Pacientům, kteří po dokončení intenzivní indukční léčby s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli CR/CRi, byl podáván přípravek Onureg v dávce 300 mg (n = 236) nebo placebo (n = 233) jednou denně ve dnech 1 až 14 každého 28denního cyklu. Došlo-li k relapsu onemocnění (5 % až 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni), režim podávání dávek byl na základě uvážení lékaře prodloužen na 21 dnů opakovaného 28denního cyklu. Léčba pokračovala do progresu onemocnění (v periferní krvi nebo kostní dřeni zjištěno více než 15 % blastů) nebo do nepřijatelné toxicity.

Do léčebných ramen s přípravkem Onureg a s placebem bylo v poměru 1:1 randomizováno celkem 472 pacientů. V léčebných ramenech byly rovnoměrně zastoupeny výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění populace pacientů s AML, jak je zachycuje tabulka 3. Medián trvání léčby byl 11,6 měsíců (rozsah: 0,5 až 74,3 měsíců) pro rameno s přípravkem Onureg *versus* 5,7 měsíců (rozsah: 0,7 až 68,5 měsíců) pro rameno s placebem. V důsledku relapsu AML byl režim podávání dávek rozšířen na 300 mg jednou denně po dobu 21 dní u celkem 51 pacientů (21 %) užívajících přípravek Onureg a u 40 pacientů (17 %) užívajících placebo.

Ze 469 pacientů ve studii fáze 3, kteří podstoupili léčbu, bylo 61 % (285/469) ve věku 65 let nebo starších a 11 % (51/469) ve věku 75 let nebo starších. Mezi těmito pacienty a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Onureg.

Tabulka 3: Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky související s onemocněním ve studii CC-486-AML-001

Parametr	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Věk (roky)		
Medián (min., max.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Věková kategorie, n (%)		
< 65 let	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 let až < 75 let	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 let	28 (11,8)	24 (10,3)

Parametr	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Pohlaví, n (%)		
Muži	118 (49,6)	127 (54,3)
Ženy	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Běloši	216 (90,8)	197 (84,2)
Černoši nebo Afroameričané	2 (0,8)	6 (2,6)
Asiaté	6 (2,5)	20 (8,5)
Jiná	12 (5,0)	11 (4,7)
Nezjištěno nebo nehlášeno	2 (0,8)	0 (0)
Výkonnostní stav dle ECOG, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Stav cytogenetického rizika v době diagnózy, n (%)		
Střední riziko ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Vysoké riziko ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Úvodní klasifikace AML, n (%)		
AML s rekurentními genetickými abnormalitami	39 (16,4)	46 (19,7)
AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií	49 (20,6)	42 (17,9)
Myeloidní novotvary související s léčbou	2 (0,8)	0 (0)
AML jinak nespecifikovaná	148 (62,2)	145 (62,0)
Chybí	0 (0)	1 (0,4)
Typ AML, n (%)		
Primární (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundární	25 (10,5)	18 (7,7)
Stav MRD při randomizaci³, n (%)		
Negativní	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitivní	103 (43,3)	116 (49,6)
Chybí	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akutní myelogenní leukemie, MDS = myelodysplastický syndrom, CMML = chronická myelomonocytická leukemie, ECOG = Eastern cooperative oncology group, CR = morfoloická kompletní remise, CRi = morfoloická CR s nekompletní úpravou krevního obrazu.

¹ Střední riziko bylo definováno jako normální cytogenetika +8, t(9;11) nebo jiné nedefinované hodnoty.

² Vysoké riziko bylo definováno jako komplex (≥ 3 abnormality): -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23-non-t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9) nebo t(9;22). Zdroj pro střední a vysoké riziko: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology pro AML.

³ Stav MRD v kostní dřeni byl stanoven ve screeningovém období průtokovou cytometrií s úrovní citlivosti 0,1 %.

Většina pacientů absolvovala po indukční léčbě konsolidační léčbu, a to jak v léčebném rameni s přípravkem Onureg (78 %), tak v rameni s placebem (82 %); více než 90 % těchto pacientů v každém léčebném rameni podstoupilo po indukční léčbě 1 nebo 2 cykly konsolidační léčby (tabulka 4).

Tabulka 4: Konsolidační léčba ve studii CC-486-AML-001

Parametr	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Konsolidační léčba podstoupená po indukci		
Ano, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1. cyklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2. cyklus, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3. cyklus, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Stav CR/CRi při randomizaci		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
CR/CRi ^a nedosaženo, n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Chybí, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = kompletní remise, CRi = morfologická CR s nekompletní úpravou krevního obrazu.

^a U těchto pacientů byla hodnota blastů v kostní dřeni ve výchozím stavu nižší než 5 % a současně hodnota ANC < 1 × 10⁹ a hodnota trombocytů < 100 × 10⁹.

Účinnost přípravku Onureg u dospělých pacientů s AML byla stanovena na základě celkové doby přežití (OS) a doby přežití bez relapsu (RFS).

Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii CC-486-AML-001 (populace ITT)

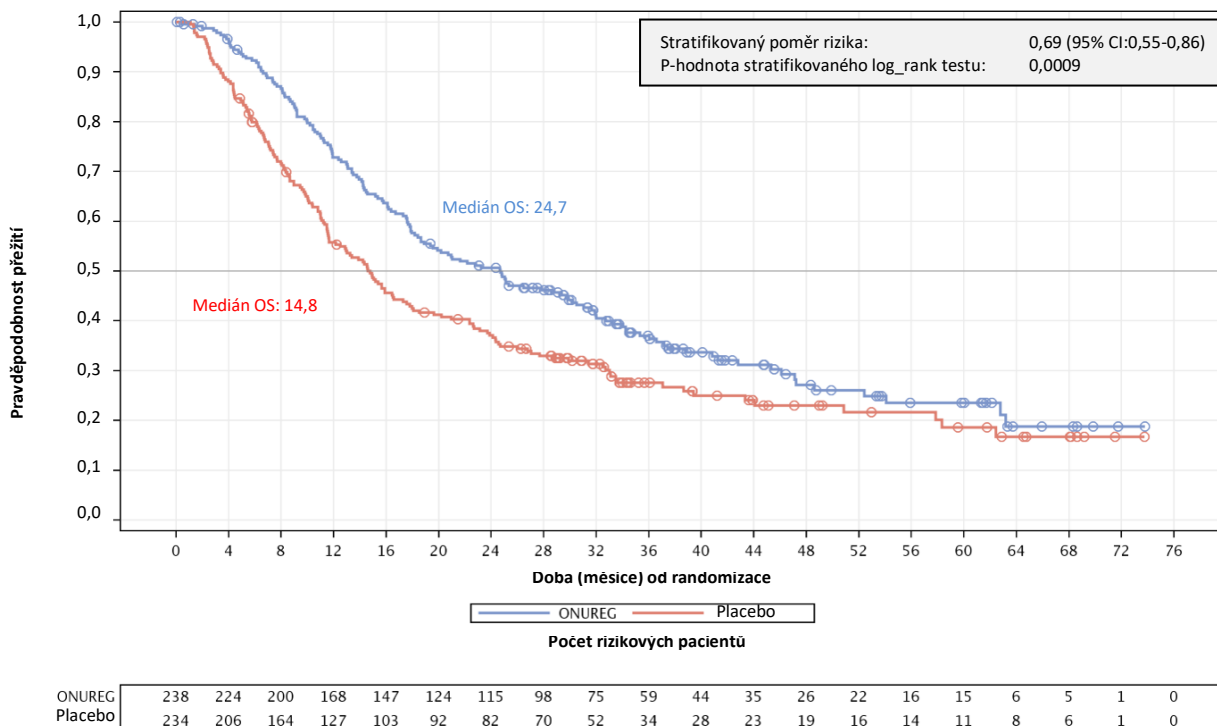
Cílové parametry	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)
Celková doba přežití		
Příhody OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Medián OS, měsíce (95% CI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Poměr rizika (95% CI) p-hodnota	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Doba přežití bez relapsu		
Příhody, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medián RFS, měsíce (95% CI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Poměr rizika (95% CI) p-hodnota	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Doba do relapsu		
Pacienti s relapsem, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Medián doby do relapsu, měsíce (95% CI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Doba do ukončení léčby		
Ukončení léčby, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Medián doby do ukončení léčby, měsíce (95% CI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Ukončení léčby – relaps onemocnění, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = interval spolehlivosti

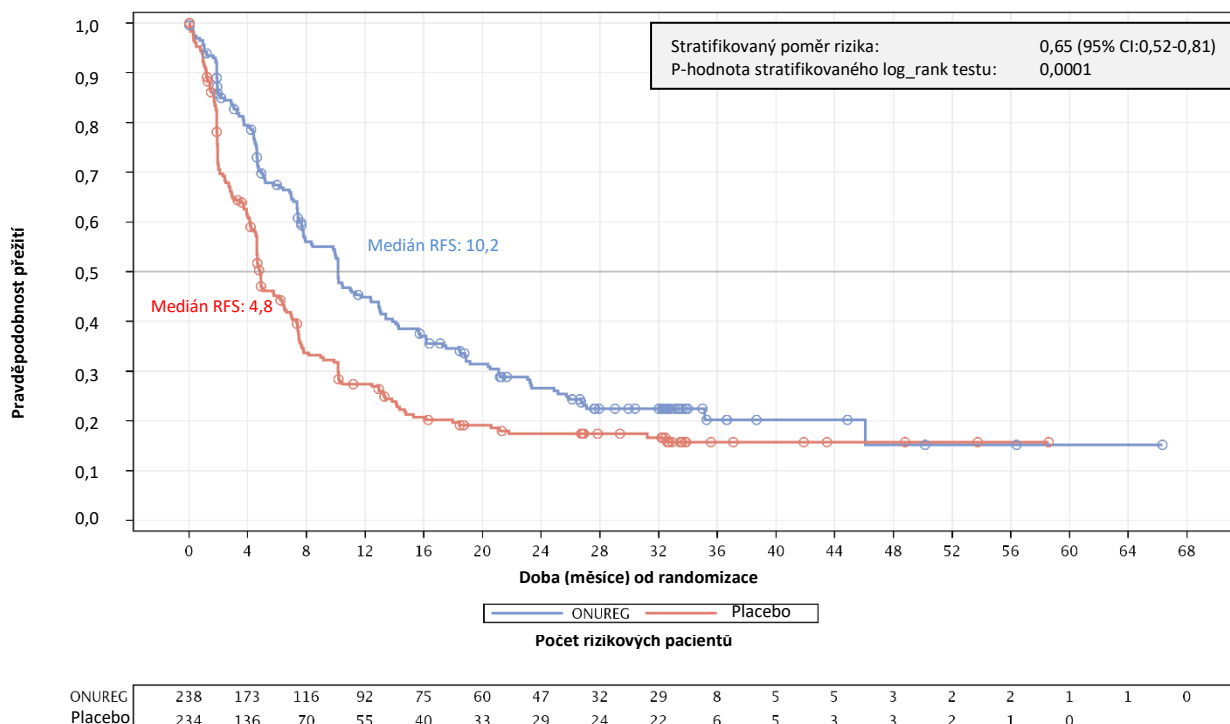
Analýzy OS a RFS z předem specifikovaných podskupin prokázaly konzistentní léčebný účinek přípravku Onureg ve všech podskupinách vymezených na základě demografických parametrů a parametrů souvisejících s onemocněním, včetně cytogenetického rizika ve výchozím stavu, počtu dříve absolvovaných cyklů konsolidační léčby a stavu CR/CRi.

Výsledky OS (viz obrázek 1) a RFS (viz obrázek 2) znázorňují Kaplan-Meierovy křivky.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití: Onureg versus placebo (populace ITT)



Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez relapsu: Onureg versus placebo (populace ITT)



U pacientů, jimž byl v důsledku relapsu onemocnění rozšířen režim podávání dávek na 300 mg po dobu 21 dnů, byl medián OS (22,8 měsíců u přípravku Onureg a 14,6 měsíců u placeba) a medián RFS (7,4 měsíců u přípravku Onureg a 4,6 měsíců u placeba) srovnatelný s celkovými výsledky studie.

Onureg vykázal ve srovnání s placebem příznivý léčebný vliv na OS jak u pacientů s pozitivní (MRD-pozitivní), tak i negativní (MRD-negativní) minimální reziduální nemocí (minimal residual disease, MRD). Léčebný vliv na OS byl výraznější u MRD pozitivních pacientů (HR = 0,69; 95% CI: 0,51, 0,93) než u MRD negativních pacientů (HR = 0,81; 95% CI: 0,59, 1,12).

Kvalita života související se zdravím (HRQoL)

HRQoL byla hodnocena pomocí Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT – škála únavy), a Five dimensions three levels (EQ-5D-3L) health utility indexu a vizuální analogové škály (VAS). Ve výchozím stavu vykazovali pacienti nízkou hladinu únavy a slušnou hodnotu HRQoL, jež byly obecně srovnatelné s hodnotami u jedinců běžné populace podobného věku. Hodnota HRQoL se při užívání přípravku Onureg v průběhu času udržela na stejné hladině, a to jak ve srovnání s výchozím stavem, tak s hodnotou při užívání placeba. Bylo zjištěno, že jak doba do definitivního zhoršení, tak podíl pacientů, kteří zaznamenali klinicky významné zhoršení, byly u jedinců užívajících přípravek Onureg a užívajících placebo podobné. Celkově tato zjištění prokazují, že HRQoL byla v léčebných ramenech s přípravkem Onureg i s placebem podobná, a že v průběhu času nedocházelo ke klinicky významnému zhoršování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Expozice byla zpravidla lineární, u systémové expozice docházelo ke zvýšení úměrnému dávce. Pozorována byla značná variabilita mezi jednotlivci. Geometrický průměr (variační koeficient [% CV]) hodnot C_{max} a AUC po perorálním podání jednotlivé dávky ve výši 300 mg byl 145,1 ng/ml (63,7), respektive 241,6 ng.h/ml (64,5). Opakované podání v doporučeném dávkovacím režimu nevedlo k akumulaci léčiva. Absorpce azacitidinu byla rychlá, hodnota mediánu T_{max} po podání dávky dosáhla 1 hodiny. Průměrná hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání byla ve srovnání se subkutánním (s.c.) podáním přibližně 11 %.

Vliv jídla

Vliv jídla na expozici přípravku Onureg byl minimální. Přípravek Onureg lze tedy užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Distribuce

Po perorálním podání byl u 70kg jedince geometrický průměr zdánlivého distribučního objemu 12,6 l/kg. Azacitidin se vázal na plazmatické proteiny v 6 až 12 %.

Biotransformace

Na základě údajů získaných *in vitro* se zdá, že metabolismus azacitidinu není zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Azacitidin podléhá spontánní hydrolyze a deaminaci zprostředkované cytidindeaminázou.

Eliminace

Geometrický průměr zdánlivé clearance byl 1 242 l/h, geometrický průměr poločasu dosáhl přibližně 0,5 hodiny. Po intravenózním podání ^{14}C -azacitidinu 5 pacientům s karcinomem bylo močí kumulativně eliminováno 85 % radioaktivní dávky. Stolicí bylo během 3 dnů eliminováno < 1 % podané radioaktivní látky. Průměr exkrece radioaktivní látky močí po subkutánním podání ^{14}C -azacitidinu byl 50 %. Množství nezměněného azacitidinu zachyceného v moči ve vztahu k dávce bylo po subkutánním (s.c.) nebo perorálním podání < 2 %. Exkrece stolicí nebyla po perorálním podání měřena.

Farmakodynamické účinky

Epigenetický regulační vliv azacitidinu na snížení celkové methylace DNA v krvi přetrvával při prodloužené expozici dávce 300 mg denně podávané po dobu 14 nebo 21 dnů 28denního cyklu při myeloidních malignitách, včetně pacientů s AML ze studie fáze 1/2. Mezi expozicemi azacitidinu v plazmě a farmakodynamickým účinkem snížení celkové methylace DNA v krvi byla zjištěna pozitivní korelace.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z analýzy farmakokinetiky (FK) v populaci 286 pacientů s AML vyplynulo, že věk (46 až 93 let) neměl na FK přípravku Onureg klinicky významný účinek. Úprava dávky přípravku Onureg tedy není nutná, a to u žádné věkové skupiny pacientů.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné konvenční studie. Není pravděpodobné, že by porucha funkce jater měla na FK vliv v klinicky relevantním rozsahu, jelikož azacitidin podléhá spontánní hydrolyze a deaminaci zprostředkované cytidindeaminázou. Z analýzy FK v populaci vyplynulo, že AST (8 až 155 U/l), ALT (5 až 185 U/l) a lehká porucha funkce jater ($BIL \leq ULN$ a $AST > ULN$, nebo $BIL 1$ až $1,5 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST) nemají na FK azacitidinu klinicky významný účinek. Vliv středně těžké až těžké poruchy funkce jater ($BIL > 1,5 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST) na FK azacitidinu není znám.

Porucha funkce ledvin

Ve skupině pacientů s karcinomem byla FK azacitidinu srovnávána u 6 pacientů s normální funkcí ledvin ($CLCr > 80$ ml/min) a 6 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CLCr < 30$ ml/min), a to po každodenním subkutánním podávání dávek (den 1 až den 5) ve výši 75 mg/m²/den. Při těžké poruše funkce ledvin se expozice azacitidinu po subkutánním podání jedné dávky zvýšila o přibližně 70 % a po podání několika dávek o přibližně 41 %. Uvedené zvýšení expozice nesouviselo s nárůstem nežádoucích příhod.

Z analýzy FK provedené po podání 300mg dávky přípravku Onureg vyplynulo, že u pacientů s lehkou ($CLCr \geq 60$ až < 90 ml/min), středně těžkou ($CLCr \geq 30$ až < 60 ml/min) a těžkou ($CLCr < 30$ ml/min) poruchou funkce ledvin došlo k 19%, 25%, respektive 38% zvýšení hodnoty AUC azacitidinu v plazmě. Vliv těžké poruchy funkce ledvin na přípravek Onureg byl podobný vlivu ve výše zmíněné klinické studii poruch funkce ledvin s injekčně podávaným azacitidinem (~40% zvýšení hodnoty AUC). Expozice azacitidinu (AUC) je po perorálním podání přibližně o 75 % nižší ve srovnání s expozicí dosaženou po subkutánním (s.c.) podání; zvýšení expozice po perorálním podání o přibližně 40 % se tedy stále považuje za bezpečné a přijatelné. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se z toho důvodu žádná úprava dávky nedoporučuje.

Rasa/etnický původ

Vliv rasy/etnického původu na FK přípravku Onureg není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 14denní studii toxicity po perorálním podání docházelo u psů k úmrtím při dávkách 8 a 16 mg/m²/den. Maximální tolerovaná dávka (MTD) byla 4 mg/m²/den. Při 1 nebo všech dávkách byla pozorována pancytopenie v korelaci s hypoplazií kostní dřeně, lymfoidní deplece, dilatace žlázek/lumenu a nekróza jednotlivých buněk v Lieberkúhnových kryptách tenkého a tlustého střeva a/nebo centrilobulární hepatocelulární vakuolizace. Při MTD se tyto nálezy po 3 týdnech částečně nebo zcela upravily. Po parenterálním podání azacitidinu ve srovnatelném rozmezí dávek byla u hlodavců, psů a opic pozorována mortalita a toxicita pro podobné cílové orgány. Neklinické údaje získané na základě studií toxicity azacitidinu po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Azacitidin indukuje genové mutace i chromozomální aberace v bakteriálních a savčích buněčných systémech *in vitro*. Potenciální kancerogenita azacitidinu byla hodnocena u myší a potkanů. Azacitidin indukoval nádory hematopoetického systému u samic myší po intraperitoneálním podávání 3krát týdně po dobu 52 týdnů. U myší, kterým byl podáván azacitidin intraperitoneálně po dobu 50 týdnů, byl pozorován zvýšený výskyt nádorů v lymforetikulárním systému, plicích, mléčné žláze a kůži. Studie kancerogenity u potkanů odhalila zvýšený výskyt nádorů varlat.

Studie časně embryotoxicity u myši odhalily 44% frekvenci nitroděložního odumření embryí (zvýšená resorpce) po jedné intraperitoneální injekci azacitidinu během organogeneze. U myši byly také po podání azacitidinu během uzavírání nebo před uzavřením tvrdého patra zjištěny vývojové abnormality mozku. U potkanů nezpůsobil azacitidin žádné nepříznivé reakce při podání v předimplantačním období, avšak při podání během organogeneze byl zjevně embryotoxický. Fetální abnormality během organogeneze u potkanů zahrnovaly: anomálie centrálního nervového systému (CNS) (exencefalie/encefalokéla), anomálie končetin (mikromelie, koňská noha, syndaktylie, oligodaktylie) a další (mikroftalmie, mikrognatie, gastroschíza, otoky a abnormality žeber).

Podání azacitidinu samcům myši před pářením s neléčenými samicemi myši mělo za následek snížení fertility a ztrátu potomstva během následného embryonálního a postnatálního vývoje. Léčba samců potkanů způsobila snížení hmotnosti varlat a nadvarlat, snížení počtu spermií, snížení počtu březostí, zvýšení počtu abnormálních embryí a zvýšení ztráty embryí u oplodněných samic (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Magnesium-stearát (E 572)

Mannitol (E 421)

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (E 460, E 551)

Potahová vrstva tablety Onureg 200 mg

Potahová soustava Opadry II růžová:

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Monohydrát laktosy

Makrogol (E 1521)

Triacetin (E 1518)

Červený oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety Onureg 300 mg

Potahová soustava Opadry II hnědá:

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Monohydrát laktosy

Makrogol (E 1521)

Triacetin (E 1518)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v blistrech z nylonu (OPA) / polyvinylchloridu (PVC) a hliníku (Al) pokrytých protlačovací hliníkovou fólií.

Velikost balení: 7 nebo 14 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Onureg je cytotoxický léčivý přípravek. Pokud se prášek z potahované tablety dostane do styku s kůží, je nutné pokožku okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud se prášek dostane do styku se sliznicí, místo je nutné důkladně opláchnout vodou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Onureg 200 mg potahované tablety
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg potahované tablety
EU/1/21/1556/003
EU/1/21/1556/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. červen 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onureg 200 mg potahované tablety
azacitidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Tablety nedělte, nedrťte, nerozpouštějte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1556/001 (balení se 7 potahovanými tabletami)
EU/1/21/1556/002 (balení se 14 potahovanými tabletami)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onureg 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onureg 300 mg potahované tablety
azacitidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Tablety nedělte, nedrťte, nerozpouštějte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické: S přípravkem zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1556/003 (balení se 7 potahovanými tabletami)
EU/1/21/1556/004 (balení se 14 potahovanými tabletami)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onureg 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onureg 200 mg tablety
azacitidinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onureg 300 mg tablety
azacitidinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onureg 200 mg potahované tablety Onureg 300 mg potahované tablety azacitidinum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Onureg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onureg užívat
3. Jak se přípravek Onureg užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onureg uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Onureg a k čemu se používá

Co je přípravek Onureg

Přípravek Onureg je lék proti nádorovému onemocnění, který patří do skupiny léků nazývaných antimetabolity. Přípravek Onureg obsahuje léčivou látku azacitidin.

K čemu se přípravek Onureg používá

Přípravek Onureg se používá k léčbě dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Jedná se o druh nádorového onemocnění, který postihuje kostní dřeň a může způsobit problémy s tvorbou normálních krvinek.

Přípravek Onureg se používá k udržení kontroly nad onemocněním (tzv. remise, kdy onemocnění není natolik závažné nebo není aktivní).

Jak přípravek Onureg působí

Přípravek Onureg působí tak, že zamezuje růstu nádorových buněk. Léčivá látka přípravku Onureg, nazývaná azacitidin, účinkuje tak, že mění způsob, kterým buňka vypíná a zapíná geny. Omezuje také tvorbu nového genetického materiálu (RNA a DNA). Předpokládá se, že tyto účinky brání růstu nádorových buněk při leukemii.

Zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry, pokud máte jakékoli otázky týkající se působení přípravku Onureg nebo toho, proč Vám byl tento přípravek předepsán.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onureg užívat

Neužívejte přípravek Onureg

- jestliže jste alergický(á) na azacitidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Krevní testy

Než začnete léčbu přípravkem Onureg a během léčby tímto přípravkem Vám budou provedeny krevní testy, aby se zkontrolovalo, zda máte dostatek krvinek, a zda Vám správně fungují játra a ledviny. Lékař rozhodne, jak často budete muset krevní testy podstoupit.

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Onureg vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

- modřiny nebo krvácení – mohou být způsobeny nízkým počtem krvinek nazývaných „krevní destičky“.
- horečka – může být způsobena infekcí v důsledku nízkého počtu bílých krvinek, což může být život ohrožující.
- průjem, zvracení nebo pocit na zvracení (nauzea).

Je možné, že Vám lékař bude muset změnit dávku, léčbu přerušit nebo léčbu přípravkem Onureg úplně ukončit. Lékař Vám může předepsat další léky, které Vám pomohou uvedené příznaky zvládat.

Děti a dospívající

Přípravek Onureg se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Onureg

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Onureg může totiž ovlivnit způsob, jakým účinkují jiné léky. Některé léky mohou také ovlivnit účinek přípravku Onureg.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Muži nesmí během léčby přípravkem Onureg počít dítě.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Onureg v těhotenství, protože by mohl být škodlivý pro Vaše nenarozené dítě. Pokud během léčby otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.

Antikoncepce

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Onureg a ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Onureg používat účinnou antikoncepční metodu. Muži musí během léčby přípravkem Onureg a ještě 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Onureg používat účinnou antikoncepční metodu.

Lékař si s Vámi pohovoří o tom, která metoda antikoncepce pro Vás bude nejvhodnější.

Kojení

V době užívání přípravku Onureg nekojte, protože to může uškodit Vašemu dítěti.

Plodnost

Přípravek Onureg může ovlivnit Vaši plodnost. Před jeho použitím se poraďte se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je možné, že se budete cítit unavený(á), slabý(á) nebo budete mít potíže se soustředit. Pokud se u Vás tyto nebo jiné nežádoucí účinky projeví, neřídte dopravní prostředky, neobsluhujte stroje a nepoužívejte nástroje.

Přípravek Onureg obsahuje laktosu

Přípravek Onureg obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Onureg obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Onureg užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jaké množství přípravku užívat

- Doporučená dávka přípravku je 300 mg, užívá se ústy jednou denně.
- Lékař Vám může dávku snížit na 200 mg jednou denně.

Přípravek Onureg se užívá v léčebných cyklech po 28 dnech.

- Prvních 14 dnů každého 28denního cyklu budete Onureg užívat každý den.
- Pak bude následovat 14denní období bez léčby do konce cyklu.

Lékař Vám řekne, jakou dávku přípravku Onureg máte užívat. Může se rozhodnout:

- prodloužit Vám léčebné období v každém léčebném cyklu na více než 14 dnů,
- snížit Vám dávku nebo dočasně léčbu zastavit,
- zkrátit Vám léčebné období na 7 dnů.

Přípravek Onureg vždy užívejte tak, jak Vám lékař předepsal.

Lékař Vám předepíše lék, který pomůže zmírnit pocit na zvracení (nauzeu) a zvracení. Tento lék užívejte během prvního a druhého léčebného cyklu 30 minut před užitím každé tablety přípravku Onureg. Bude-li to nutné, lékař Vám sdělí, abyste lék užíval(a) delší dobu.

Užívání tohoto přípravku

- Přípravek Onureg užívejte jednou denně, každý den ve stejnou dobu.
- Tablety polykejte vcelku a zapijte je plnou sklenicí vody.
- Tablety nedělte, nedrťte, nerozpouštějte ani nežvýkejte, aby bylo jisté, že jste užil(a) správnou dávku.
- Přípravek můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly.

Pokud po užití tablety zvracíte, neberte si v tentýž den další dávku. Počkejte do následujícího dne a další předepsanou dávku užíjte tehdy. Neužívejte dvě dávky v tentýž den.

Pokud se Vám prášek z poškozené tablety dostane do kontaktu s kůží, ihned pokožku důkladně omyjte mýdlem a vodou. Jestliže se Vám prášek dostane do očí, nosu nebo úst, místo důkladně opláchněte vodou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Onureg, než jste měl(a)

Pokud užijete více tablet, než jste měl(a), ihned kontaktujte lékaře nebo navštivte nemocnici. Je-li to možné, vezměte s sebou balení tohoto přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onureg

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onureg v obvyklou dobu, užijte obvyklou dávku v tentýž den, jakmile si vzpomenete. Následující dávku užíjte v obvyklou dobu další den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou nebo vyzvracenou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onureg

Přípravek Onureg nepřestávejte užívat, pokud Vás k tomu nevyzve lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Onureg vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, **ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:**

- modřiny nebo krvácení – mohou být způsobeny nízkým počtem krvinek nazývaných „krevní destičky“.
- horečka – může být způsobena infekcí v důsledku nízkého počtu bílých krvinek, což může být život ohrožující.
- průjem, zvracení nebo pocit na zvracení (nauzea).

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

- zácpa
- bolest břicha
- infekce v nose, dutinách a krku
- infekce v plicích
- pocit únavy či slabosti
- ztráta chuti k jídlu
- bolest postihující různé části těla - může se jednat o různé druhy bolesti, od ostré až po tupou
- ztuhlé klouby
- bolest zad

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- chřipka
- infekce močových cest
- senná rýma
- úzkost
- úbytek tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Onureg uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Onureg obsahuje

- Léčivou látkou je azacitidinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 200 mg nebo 300 mg.
- Dalšími složkami jsou sodná sůl kroskarmelosy (E 468), magnesium-stearát (E 572), mannitol (E 421) a silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (E 460, E 551).
- Potahová vrstva 200mg tablety – potahová soustava Opadry II růžová – obsahuje hypromelosu (E 464), oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktosy, makrogol (E 1521), triacetin (E 1518) a červený oxid železitý (E 172). Viz bod 2 „Přípravek Onureg obsahuje sodík“.
- Potahová vrstva 300mg tablety – potahová soustava Opadry II hnědá – obsahuje hypromelosu (E 464), oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktosy, makrogol (E 1521), triacetin (E 1518), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172). Viz bod 2 „Přípravek Onureg obsahuje sodík“.

Jak přípravek Onureg vypadá a co obsahuje toto balení

Onureg 200 mg potahované tablety jsou růžové tablety oválného tvaru s vyraženým označením „200“ na jedné straně a „ONU“ na straně druhé.

Onureg 300 mg potahované tablety jsou hnědé tablety oválného tvaru s vyraženým označením „300“ na jedné straně a „ONU“ na straně druhé.

Potahované tablety jsou baleny v blistrech z hliníkové fólie.

Jedno balení obsahuje 7 nebo 14 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.