

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg azacitidīna (*azacitidinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 3,61 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg azacitidīna (*azacitidinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 5,42 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes

Sārta, ovāla apvalkotā tablete ar iespaidumu "200" vienā pusē un "ONU" otrā pusē, izmēri 17,0 x 7,6 mm.

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes

Brūna, ovāla apvalkotā tablete ar iespaidumu "300" vienā pusē un "ONU" otrā pusē, izmēri 19,0 x 9,0 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Onureg ir paredzēts uzturošai terapijai pieaugušiem pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML), kuriem panākta pilnīga remisija (PR) vai pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos (PRn) pēc indukcijas terapijas ar konsolidācijas ārstēšanu vai bez tās un kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT) vai nav vēlējušies to veikt.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Onureg jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze ķīmijterapijas zāļu lietošanā.

Pacientiem jāsaņem pretvemšanas līdzeklis 30 minūtes pirms katras Onureg devas pirmajos 2 ārstēšanas ciklos. Pretvemšanas profilaksi var pārtraukt pēc 2 ārstēšanas cikliem, ja pacientam nav bijusi slikta dūša vai vemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg azacitidīna iekšķīgi vienu reizi dienā. Katrs atkārtotais cikls ietver 14 dienu ārstēšanas periodu un 14 dienu periodu bez ārstēšanas (ārstēšanas cikla ilgums ir 28 dienas).

Ārstēšanu ar Onureg drīkst turpināt, kamēr blastu daudzums perifērajās asinīs vai kaulu smadzenēs ir mazāks par 15 % vai kamēr nav novērota nepieņemama toksicitāte (skatīt norādījumus par devu lietošanas grafika izmaiņām slimības recidīva gadījumā).

Onureg lietošanu nedrīkst aizstāt ar azacitidīna injicējamo formu, jo atšķiras zāļu iedarbība, deva un ārstēšanas grafiks. Veselības aprūpes speciālistiem ieteicams pārbaudīt zāļu nosaukumu, devu un ievadīšanas veidu.

Laboratorijas testi

Pirms terapijas uzsākšanas jānosaka pilna asins aina. Tāpat ieteicams pārbaudīt pilnu asins ainu katru otro nedēļu pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā (56 dienu periodā), katru otro nedēļu nākamo 2 ārstēšanas ciklu laikā pēc devas pielāgošanas un vēlāk katru mēnesi pirms nākamo ārstēšanas ciklu sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devu lietošanas grafika izmaiņas AML recidīva gadījumā

Slimības recidīva gadījumā, ja blastu daudzums perifērajās asinīs vai kaulu smadzenēs ir no 5 % līdz 15 % un ir veikts klīniskais novērtējums, jāapsver devu lietošanas grafika pagarinājums no 14 dienām līdz 21 dienai atkārtotajos 28 dienu ārstēšanas ciklos. Zāļu devas ilgāk par 21 dienu nedrīkst saņemt nevienā 28 dienu periodā. Ārstēšana ar Onureg ir jāpārtrauc, ja blastu daudzums perifērajās asinīs vai kaulu smadzenēs pārsniedz 15 % vai ja ārsts to uzskata par nepieciešamu.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Norādījumus devu izmaiņām hematoloģisku un nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumā pamato klīniskās un laboratoriskās atrades (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Devas pielāgošana hematoloģisku un nehematoloģisku nevēlamo blakusparādību gadījumā

Kritēriji*	Ieteicamā rīcība
4. pakāpes neutropēnija vai 3. pakāpes neutropēnija ar drudzi	<p><u>Pirmā reize</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt Onureg lietošanu. Kad neitrofilo leukocītu skaits atbilst 2. vai zemākai pakāpei, ārstēšanas ciklu atsākt ar tādu pašu devu. • Uzsākt atbalstošu aprūpi, piemēram, ar granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (GCSF), saskaņā ar klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). <p><u>Rodas 2 secīgos ārstēšanas ciklos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt Onureg lietošanu. Kad neitrofilo leukocītu skaits atbilst 2. vai zemākai pakāpei, ārstēšanas ciklu atsākt ar samazinātu devu (200 mg). • Ja pacientam pēc devas samazināšanas saglabājas toksicitāte, ārstēšanas ilgumu saīsināt par 7 dienām. • Ja toksicitāte saglabājas vai atkārtoti parādās pēc devas samazināšanas un ārstēšanas ilguma saīsināšanas, pilnībā pārtraukt Onureg lietošanu. • Uzsākt atbalstošu aprūpi, piemēram, ar GCSF, saskaņā ar klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
4. pakāpes trombocitopēnija vai 3. pakāpes trombocitopēnija ar asiņošanu	<p><u>Pirmā reize</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt Onureg lietošanu. Kad trombocītu skaits atbilst 2. vai zemākai pakāpei, ārstēšanas ciklu atsākt ar tādu pašu devu. <p><u>Rodas 2 secīgos ārstēšanas ciklos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pārtraukt Onureg lietošanu. Kad trombocītu skaits atbilst 2. vai zemākai pakāpei, ārstēšanas ciklu atsākt ar samazinātu devu (200 mg). • Ja pacientam pēc devas samazināšanas saglabājas toksicitāte, ārstēšanas ilgumu saīsināt par 7 dienām.

Kritēriji*	Ieteicamā rīcība
	<ul style="list-style-type: none"> Ja toksicitāte saglabājas vai atkārtoti parādās pēc devas samazināšanas un ārstēšanas ilguma saīsināšanas, pilnībā pārtraukt Onureg lietošanu.
3. pakāpes vai smagāka slikta dūša, vemšana vai caureja	<ul style="list-style-type: none"> Pārtraukt Onureg lietošanu. Kad toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai zemākai, ārstēšanas ciklu atsākt ar tādu pašu devu. Uzsākt atbalstošu aprūpi, piemēram, ar pretvemšanas līdzekļiem, un caurejas ārstēšanu tūlīt pēc simptomu parādīšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja notikums atkārtojas, pārtraukt devu lietošanu, līdz notikums atbilst 1. pakāpei vai zemākai, un devu samazināt līdz 200 mg. Ja pacientam pēc devas samazināšanas saglabājas toksicitāte, ārstēšanas ilgumu saīsināt par 7 dienām. Ja toksicitāte saglabājas vai atkārtoti parādās pēc devas samazināšanas un ārstēšanas ilguma saīsināšanas, pilnībā pārtraukt Onureg lietošanu.
Citas 3. pakāpes vai smagākas nehematoloģiskas blakusparādības	<ul style="list-style-type: none"> Pārtraukt Onureg lietošanu un nodrošināt medicīnisku aprūpi saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Kad toksicitāte ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai zemākai, ārstēšanas ciklu atsākt ar tādu pašu devu. Ja toksicitāte atkārtojas, pārtraukt Onureg lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz 1. pakāpei vai zemākai, un devu samazināt līdz 200 mg. Ja pacientam pēc devas samazināšanas saglabājas toksicitāte, ārstēšanas ilgumu saīsināt par 7 dienām. Ja toksicitāte saglabājas vai atkārtoti parādās pēc devas samazināšanas un ārstēšanas ilguma saīsināšanas, pilnībā pārtraukt Onureg lietošanu.

* 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēja smaguma, 3. pakāpe ir smaga, 4. pakāpe ir bīstama dzīvībai. Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā Vēža institūta vienoto nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.3. versijai (NCI-CTCAE v4.3).

Izlaistas vai novēlotas devas

Ja Onureg deva ir izlaista vai nav lietota parastajā laikā, deva jālieto iespējami drīz tajā pašā dienā. Nākamā plānotā deva jālieto parastajā laikā nākamajā dienā. Nedrīkst lietot divas devas vienā dienā.

Ja pacientam bijusi vemšana pēc zāļu lietošanas, nedrīkst lietot vēl vienu devu tajā pašā dienā. Zāļu deva ir jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem Onureg var lietot bez sākotnējas devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns (BIL) \leq augšējo normas robežu (ANR) un aspartātaamīnotransferāze (AsAT) $>$ ANR vai BIL $1-1,5 \times$ ANR un jebkāds AsAT līmenis) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagiem (BIL $> 1,5-3 \times$ ANR) un smagiem aknu darbības traucējumiem (BIL $> 3 \times$ ANR) biežāk jākontrolē, vai nerodas nevēlamās blakusparādības, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 1. tabulu).

Pediātriskā populācija

Onureg drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Onureg ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Onureg var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens, un jālieto katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Tās nedrīkst sadalīt, sasmalcināt, izšķīdināt vai sakošļāt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar Onureg var būt saistīta ar neitropēnijas, trombocitopēnijas un febrilas neitropēnijas rašanos (biežumu skatīt 4.8. apakšpunktā). Lai novērstu hematoloģisko toksicitāti, var būt nepieciešama Onureg lietošanas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai ārstēšanas pilnīga pārtraukšana. Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par drudža epizodēm. Pacienti ar samazinātu trombocītu skaitu jāiesaka agrīni ziņot par asiņošanas pazīmēm vai simptomiem. Pamatojoties uz pacienta individuālo stāvokli, atbildes reakciju uz ārstēšanu un pašreizējām klīniskajām vadlīnijām, jāsniedz atbalstoša aprūpe, piemēram, jālieto antibiotikas un/vai antipirētiskie līdzekļi infekcijas/drudža ārstēšanai un GCSF neitropēnijas ārstēšanai (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte bija visbiežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kurus ārstēja ar Onureg (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti nepieciešama profilaktiska terapija ar pretvemšanas līdzekli pirmajos 2 Onureg terapijas ciklos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Caurejas ārstēšana jāuzsāk tūlīt pēc simptomu parādīšanās. Lai novērstu kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, var būt nepieciešama Onureg lietošanas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai ārstēšanas pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām ir jālieto efektīva kontracepcija. Vīriešiem ārstēšanās laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

Onureg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli klīniski pētījumi par azacidīna mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

Vienlaicīgi lietojot kopā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem, ir ieteikts ievērot piesardzību un veikt novērošanu, jo nevar izslēgt antagonistisku, papildinošu un sinerģistisku farmakodinamisku iedarbību. Šī iedarbība var būt atkarīga no devas lieluma, lietošanas secības un lietošanas grafika.

Vienlaicīga protonu sūkņu inhibitora (omeprazola) lietošana minimāli ietekmēja Onureg iedarbību. Šī iemesla dēļ nav nepieciešams mainīt devu, lietojot Onureg vienlaicīgi ar protonu sūkņu inhibitoriem vai citām pH līmeni regulējošām vielām.

Azacididīna pētījumā *in vitro* ar cilvēka aknu šūnu frakcijām tika secināts, ka azacididīna metabolizēšanās nenotiek ar citohroma P450 izoformu (CYP) starpniecību. Šī iemesla dēļ mijiedarbība ar CYP induktoriem vai inhibitoriem uzskatāma par maz ticamu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīga inhibējoša vai inducējoša azacididīna ietekme uz citohroma P450 substrātu metabolismu ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, lietojot Onureg vienlaicīgi ar P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), organisko anjonu transportvielu (OAT) OAT1 un OAT3, organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) OATP1B1 un OATP1B3 vai organisko katjonu transportvielas (OCT) OCT2 substrātiem.

Azacididīns nav P-gp substrāts, tāpēc nav sagaidāma tā mijiedarbība ar P-gp induktoriem vai inhibitoriem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem ieteicams neplānot bērnu terapijas laikā un izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par Onureg lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar pelēm un žurkām pierāda reproduktīvo un attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumu rezultātiem un Onureg darbības mehānismu, šīs zāles grūtniecības laikā (it īpaši pirmajā trimestrī, ja vien nav absolūtas nepieciešamības) un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Katrā individuālā gadījumā jāizvērtē ārstēšanas ieguvumi salīdzinājumā ar iespējamo risku auglim. Ja pacientei vai pacienta partnerei Onureg lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai azacididīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā ar krūti barotam bērnam iespējamās nopietnas nevēlamās blakusparādības, Onureg lietošanas laikā bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par azacididīna ietekmi uz cilvēku auglību nav. Pētījumos ar dzīvniekiem dokumentētas ar azacididīna lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības attiecībā uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vēlas ieņemt bērnu, pirms ārstēšanas ar Onureg ieteicams konsultēties ar reprodukcijas speciālistu un veikt olšūnas vai spermas kriokonservāciju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onureg maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Onureg lietošanas ziņots par nogurumu. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša (64,8 %), vemšana (59,7 %), caureja

(50,4 %), neitropēnija (44,5 %), nogurums/astēnija (44,1 %)⁵, aizcietējums (38,6 %), trombocitopēnija (33,5 %), sāpes vēderā (21,6 %)⁴, elpceļu infekcija (17 %)², artralģija (13,6 %), samazināta apetīte (12,7 %), febrila neitropēnija (11,9 %), sāpes mugurā (11,9 %), leukopēnija (10,6 %), sāpes ekstremitātē (10,6 %) un pneimonija (10,2 %)¹.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības pēc Onureg lietošanas novēroja 16,1 % pacientu. Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir febrila neitropēnija (6,8 %) un pneimonija (5,1 %)¹.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu ar Onureg pilnībā pārtrauca 6,8 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā pārtraukta, ir slikta dūša (2,1 %), caureja (1,7 %) un vemšana (1,3 %).

Īslaicīgi ārstēšanos nevēlamo blakusparādību dēļ lietošanu uz laiku pārtrauca 36,4 % pacientu, kuri lietoja Onureg. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika īslaicīgi pārtraukta, ir neitropēnija (19,9 %), trombocitopēnija (8,5 %), slikta dūša (5,5 %), caureja (4,2 %), vemšana (3,8 %), pneimonija (3,4 %)¹, leukopēnija (2,5 %), febrila neitropēnija (2,1 %) un sāpes vēderā (2,1 %)⁴.

Devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ bija nepieciešama 14 % pacientu, kuri lietoja Onureg. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ vajadzēja samazināt devu, bija neitropēnija (5,5 %), caureja (3,4 %), trombocitopēnija (1,7 %) un slikta dūša (1,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādīts biežums zāļu nevēlamajām blakusparādībām, par kurām ziņots Onureg 3. fāzes pivotālajā pētījumā. Kopsummā Onureg saņēma 236 pacienti. Ārstēšanas ilguma mediāna Onureg grupā bija 11,6 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 74,3 mēnešiem).

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības tabulā norādītas atbilstoši lielākajam biežumam.

2. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības AML slimniekiem, kuri Onureg lietoja uzturošajā terapijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Visu pakāpju^a biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Pneimonija ^{1,6} , elpceļu infekcija ² <u>Bieži</u> Gripa, urīnceļu infekcija ³ , bronhīts, rinīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija, trombocitopēnija ⁶ , febrila neitropēnija ⁶ , leukopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Samazināta apetīte
Psihiskie traucējumi	<u>Bieži</u> Trauksme
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u> Slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā ⁴
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Artralģija, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums/astēnija ⁵
Izmeklējumi	<u>Bieži</u> Ķermeņa masas samazināšanās

^a Visi nevēlamie notikumi, kuri novēroti vismaz 5,0 % pacientu Onureg grupā un kuru biežums par vismaz 2,0 % pārsniedza to biežumu placebo grupā.

¹ Grupas kopnosaukums ietver pneimoniju, bronhopulmonālo aspergilozi, plaušu infekciju, *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju, atipisku pneimoniju, bakteriālu pneimoniju un sēnīšu izraisītu pneimoniju.

² Grupas kopnosaukums ietver augšējo elpceļu infekciju, elpceļu infekciju un vīrusu izraisītu elpceļu infekciju.

³ Grupas kopnosaukums ietver urīnceļu infekciju, bakteriālu urīnceļu infekciju, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju un cistītu.

⁴ Grupas kopnosaukums ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūtu vēderā un sāpes kuņģa-zarnu traktā.

⁵ Grupas kopnosaukums ietver nogurumu un astēniju.

⁶ Nevēlamās blakusparādības, kuru gadījumā vismaz vienu reizi konstatēti draudi dzīvībai (ja iznākums bija nāve, tas minēts pie nāves gadījumiem).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiska toksicitāte

Pacientiem, kurus ārstēja ar Onureg, bieži ziņots par šādām pirmreizējām vai progresējošām nevēlamām blakusparādībām: 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija (41,1 %), trombocitopēnija (22,5 %) vai febrila neitropēnija (11,4 %). 3. vai 4. pakāpes neitropēniju, trombocitopēniju vai febrilu neitropēniju pirmajos 2 ārstēšanas ciklos pirmo reizi novēroja attiecīgi 19,9 %, 10,6 % un 1,7 % pacientu, kurus ārstēja ar Onureg. Norādījumus par novērošanu un ārstēšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte bija visbiežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kurus ārstēja ar Onureg. Pacientiem, kurus ārstēja ar Onureg, novēroja sliktu dūšu (64,8 %), vemšanu (59,7 %) un caureju (50,4 %). 3. pakāpes vai smagāka caureja attīstījās 5,1 % pacientu, bet 3. pakāpes vai smagāka vemšana un slikta dūša – attiecīgi 3,0 % un 2,5 % pacientu, kurus ārstēja ar Onureg. 3. vai 4. pakāpes sliktu dūšu, vemšanu vai caureju pirmajos 2 ārstēšanas ciklos pirmo reizi novēroja attiecīgi 1,7 %, 3,0 % un 1,3 % pacientu, kurus ārstēja ar Onureg. Norādījumus par novērošanu un ārstēšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, veicot atbilstošas asins analīzes, un nepieciešamības gadījumā jānodrošina balstterapija saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Specifisks antidots Onureg pārdozēšanas gadījumā nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, pirimidīna analogi, ATĶ kods: L01BC07

Darbības mehānisms

Azacidīns ir DNS metiltransferāzes inhibitors un izraisa epigenētiskas izmaiņas. Pēc uzņemšanas šūnā un enzimatiskas biotransformācijas, veidojot nukleotīdu trifosfātus, azacidīns iekļaujas DNS un RNS sastāvā. Pēc azacidīna iekļaušanās DNS sastāvā AML šūnās notiek epigenētiskas izmaiņas, DNS metiltransferāžu inhibīcija un DNS hipometilācija. Tas izraisa gēnu ekspresijas izmaiņas, ieskaitot atkārtotu ekspresiju gēniem, kas iesaistīti audzēja nomākšanas, imūnās atbildes signālceļu, šūnas cikla un šūnas diferencēšanās regulācijā. Azacidīna iekļaušanās RNS sastāvā AML šūnās izraisa RNS metiltransferāzes inhibīciju, RNS hipometilāciju, RNS stabilitātes samazināšanos un proteīnu sintēzes inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Onureg efektivitāti un drošumu pētīja daudzcentru, ar placebo kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu 3. fāzes pētījumā QUAZAR AML-001(CC-486-AML-001), kurā Onureg salīdzināja ar placebo, lietojot uzturošās terapijas veidā AML slimniekiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar *de novo* AML, sekundāru AML pēc mielodisplastiskā sindroma (MDS) diagnosticēšanas vai hronisku mielomonocitāru leikozi (HMML); pacientu vecums bija ≥ 55 gadi, un viņiem pirmo reizi bija panākta pilnīga remisija (PR) vai pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos (PRn) 4 mēnešu (+/ 7 dienu) laikā pēc intensīvas indukcijas ķīmijterapijas ar konsolidācijas terapiju vai bez tās. Randomizācijas brīdī pacienti nebija piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT), jo nebija transplantāta donora vai arī pacienti nevēlējās to veikt.

Pacienti abās ārstēšanas grupās saņēma vislabāko atbalstošo aprūpi, kādu pētnieks uzskatīja par nepieciešamu. Vislabākā atbalstošā aprūpe ietvēra eritrocītu (*red blood cell; RBC*) transfūzijas, trombocītu transfūzijas, ārstēšanu ar eritropoēzi stimulējošo līdzekli, antibiotiku, pretvīrusu un/vai pretsēnīšu terapiju, GCSF, pretvemšanas līdzekļu lietošanu, uztura papildināšanu un arī citus pasākumus.

Pacienti, kuriem pēc intensīvas indukcijas terapijas ar konsolidāciju vai bez tās bija panākta PR/PRn, lietoja 300 mg Onureg (N = 236) vai placebo (N = 233) vienu reizi dienā no 1. līdz 14. dienai katrā 28 dienu ārstēšanas ciklā. Slimības recidīva gadījumā (blastu daudzums perifērajās asinīs vai kaulu smadzenēs no 5 % līdz 15 %) devu lietošanas grafiks tika pagarināts līdz 21 dienai atkārtotu ārstēšanas ciklu (28 dienu garumā) ietvaros atbilstoši medicīniskajam novērtējumam. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai (blastu daudzums perifērajās asinīs vai kaulu smadzenēs pārsniedz 15 %) vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Kopsummā 472 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 iekļaušanai Onureg un placebo ārstēšanas grupās. AML pacientu populācijas sākumstāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti, kā norādīts 3. tabulā. Ārstēšanas ilguma mediāna Onureg grupā bija 11,6 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 74,3 mēnešiem) salīdzinājumā ar 5,7 mēnešiem (diapazons: no 0,7 līdz 68,5 mēnešiem) placebo grupā. Kopsummā 51 pacientam (21 %) Onureg grupā un 40 pacientiem (17 %) placebo grupā devu lietošanas grafiks AML recidīva dēļ tika pagarināts līdz 21 dienai 300 mg lietošanai reizi dienā.

No 469 pacientiem, kurus ārstēja 3. fāzes pētījumā, 61 % (285/469) bija 65 gadus veci vai vecāki un 11 % (51/469) bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot šos pacientus ar gados jaunākiem pacientiem, kopumā netika konstatētas Onureg drošuma vai efektivitātes atšķirības.

3. tabula. Sākumstāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pētījumā CC-486-AML-001

Rādītājs	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Vecums (gadi)		
Mediāna (min.; maks.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Vecuma kategorija, n (%)		
< 65 gadi	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 gadi līdz < 75 gadi	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 gadi	28 (11,8)	24 (10,3)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	118 (49,6)	127 (54,3)
Sievietes	120 (50,4)	107 (45,7)
Rase, n (%)		
Baltā	216 (90,8)	197 (84,2)
Melnādainais vai afroamerikānis	2 (0,8)	6 (2,6)
Aziāts	6 (2,5)	20 (8,5)
Cits	12 (5,0)	11 (4,7)
Informācija nav apkopota vai ziņota	2 (0,8)	0 (0)

Rādītājs	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc 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)
Citoģenētiskais risks diagnozes noteikšanas brīdī, n (%)		
Vidējs risks ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Augsts risks ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Sākotnējā AML klasifikācija, n (%)		
AML ar atkārtotām ģenētiskām patoloģijām	39 (16,4)	46 (19,7)
AML ar mielodisplāzijai raksturīgām izmaiņām	49 (20,6)	42 (17,9)
Ar terapiju saistīti mieloīdi jaunveidojumi	2 (0,8)	0 (0)
Neprecizēta AML	148 (62,2)	145 (62,0)
Nav informācijas	0 (0)	1 (0,4)
AML tips, n (%)		
Primāra (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundāra	25 (10,5)	18 (7,7)
MRS statuss randomizācijas brīdī³, n (%)		
Negatīvs	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitīvs	103 (43,3)	116 (49,6)
Nav informācijas	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akūta mieloleikoze; MDS = mielodisplastiskais sindroms; HMML = hroniska mielomonocitāra leikoze; ECOG = Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupa (*Eastern cooperative oncology group*), PR = pilnīga remisija morfoloģiski; PRn = PR morfoloģiski ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos.

¹ Vidējs risks tika definēts kā normāla citoģenētiskā atrade +8, t(9;11) vai cita nenoteikta atrade.

² Augsts risks tika definēts kā kompleksa atrade (≥ 3 patoloģijas): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) vai t(9;22). Vidējā un augstā riska avots: Nacionālās Visaptverošās vēža organizācijas (*National comprehensive cancer network*) klīniskās prakses vadlīnijas onkoloģijā AML pacientiem.

³ MRS (minimālās reziduālās slimības) statuss kaulu smadzenēs tika noteikts skrīninga periodā, izmantojot plūsmas citometrisko analīzi ar jutības līmeni 0,1 %.

Lielākā daļa pacientu Onureg (78 %) un placebo (82 %) ārstēšanas grupās saņēma konsolidācijas terapiju pēc indukcijas terapijas; vairāk nekā 90 % no šiem pacientiem katrā ārstēšanas grupā saņēma 1 vai 2 konsolidācijas terapijas ciklus pēc indukcijas terapijas (4. tabula).

4. tabula. Konsolidācijas terapija pētījumā CC-486-AML-001

Rādītājs	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Saņēma konsolidācijas terapiju pēc indukcijas		
Jā, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cikls, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cikli, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cikli, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nē, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
PR/PRn statuss randomizācijas brīdī		
PR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
PRn, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Nav PR/PRn ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Nav informācijas, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

PR = pilnīga remisija; PRn = PR morfoloģiski ar nepilnīgu šūnu skaita atjaunošanos.

^a Šiem pacientiem sākumstāvoklī blastu daudzums kaulu smadzenēs bija mazāks par 5 %, kā arī absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANC) bija < 1 x 10⁹ un trombocītu skaits bija < 100 x 10⁹.

Onureg efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar AML noteica, pamatojoties uz kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS) un dzīvildzi bez slimības recidīva (*relapse-free survival*, RFS).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. CC-486-AML-001 efektivitātes rezultāti (ITT (*intent-to-treat* jeb ārstēšanai paredzētā) populācija)

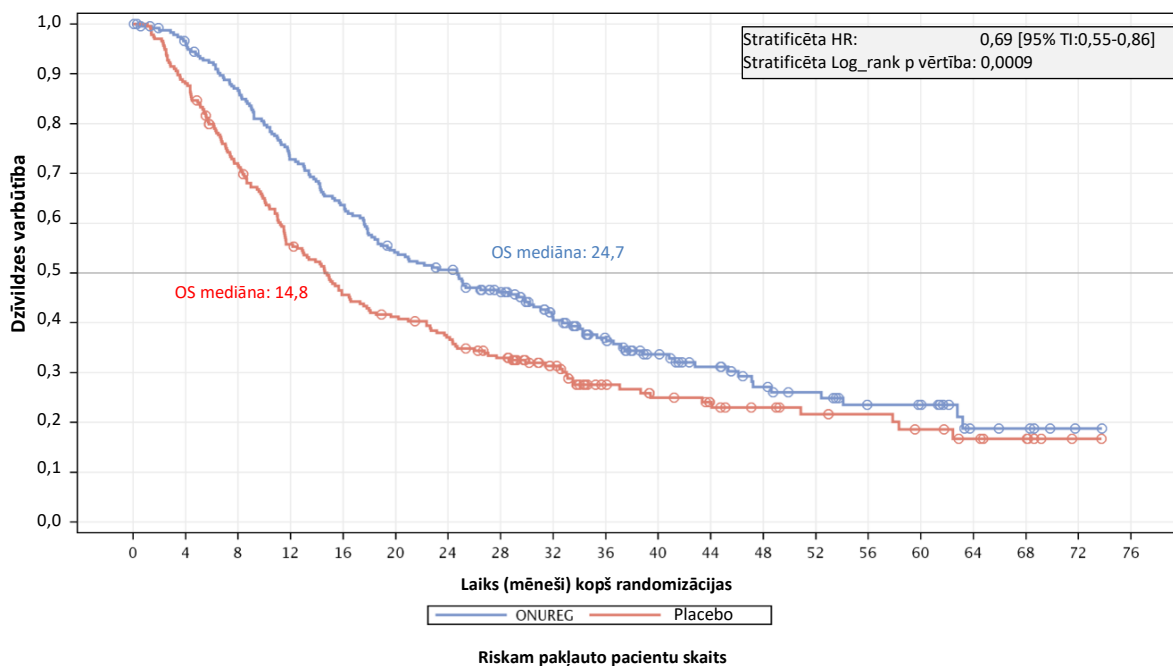
Mērķa kritēriji	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Kopējā dzīvildze		
OS gadījumi, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
OS mediāna, mēneši (95 % TI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Dzīvildze bez slimības recidīva		
Gadījumi, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
RFS mediāna, mēneši (95 % TI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Laiks līdz recidīvam		
Recidīvi, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Laika līdz recidīvam mediāna, mēneši (95 % TI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Laiks līdz ārstēšanas pārtraukšanai		
Ārstēšanas pārtraukšana, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Laika līdz ārstēšanas pārtraukšanai mediāna, mēneši (95 % TI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Ārstēšanas pārtraukšana – slimības recidīvs, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

TI = ticamības intervāls.

Iepriekš noteikto apakšgrupu OS un RFS analīze uzrādīja pastāvīgu Onureg terapijas efektivitāti demogrāfisko un slimību raksturojošo rādītāju apakšgrupās, ieskaitot sākumstāvokļa citoģenētisko risku, iepriekš saņemto konsolidācijas ciklu skaitu un PR/PRn statusu.

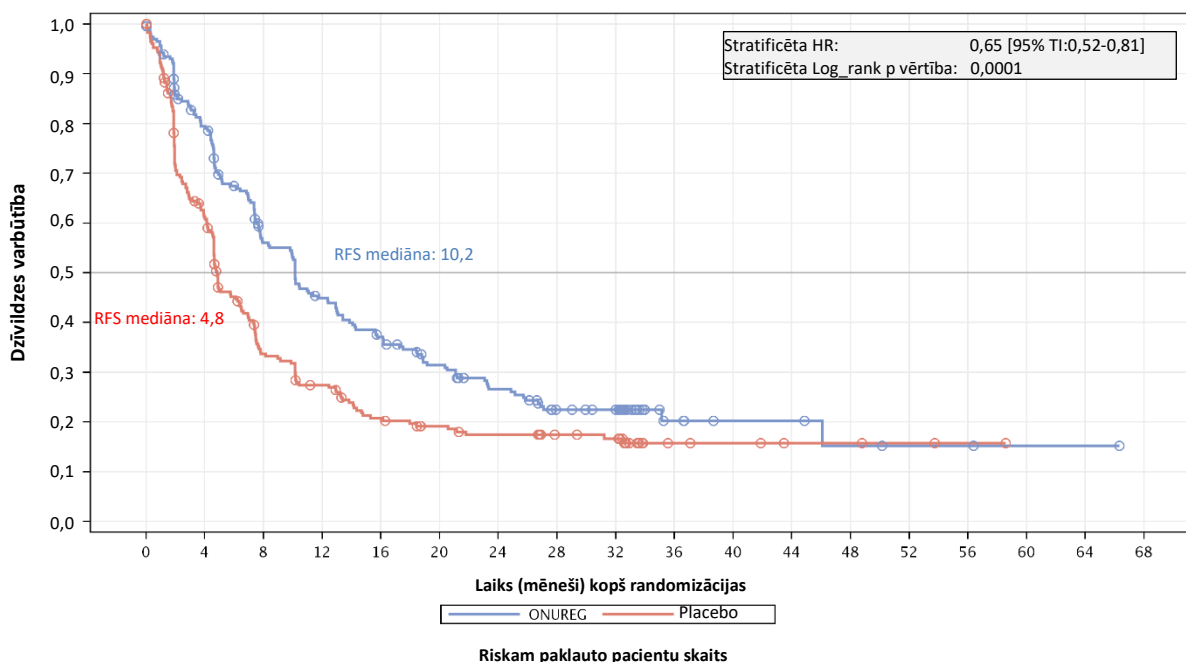
Kaplāna-Meijera līknes attēlo OS (skatīt 1. attēlu) un RFS (skatīt 2. attēlu) rezultātus.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne kopējai dzīvildzei: Onureg un placebo (ITT populācija)



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

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne bezrecidīvu dzīvildzei: Onureg un placebo (ITT populācija)



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

Pacientiem, kuriem slimības recidīva dēļ 300 mg devu lietošanas grafiks tika pagarināts līdz 21 dienai, OS mediāna (22,8 mēneši Onureg grupā un 14,6 mēneši placebo grupā) un RFS mediāna (7,4 mēneši Onureg grupā un 4,6 mēneši placebo grupā) bija salīdzināma ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Onureg grupā novēroja labvēlīgu ārstēšanas ietekmi uz OS salīdzinājumā ar placebo gan MRS pozitīviem, gan MRS negatīviem pacientiem. MRS pozitīviem pacientiem ārstēšanas ietekme uz OS bija vairāk izteikta (risks attiecība (*hazard ratio*, *HR*) = 0,69; 95 % TI: 0,51, 0,93) nekā MRS negatīviem pacientiem (*HR* = 0,81; 95 % TI: 0,59; 1,12).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (HRQoL)

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (*Health related quality of life*, *HRQoL*) tika vērtēta, izmantojot hroniskas slimības terapijas funkcionālā novērtējuma – noguruma skalu (*Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* jeb FACIT – noguruma skalu), Piecu mērījumu trīs līmeņu kartēšanu (EQ-5D-3L) veselības lietderības indeksu (*Health utility index*) un vizuālo analoģu skalu (VAS). Sākumstāvoklī pacientiem bija zems noguruma līmenis un labs HRQoL līmenis, kas kopumā bija salīdzināms ar vispārējās populācijas rādītājiem līdzīgā vecumā. Laika gaitā Onureg grupā šāds HRQoL līmenis saglabājās, salīdzinot ar sākumstāvokli un arī ar placebo grupu. Laiks līdz būtiskam pasliktinājumam un pacientu īpatsvars ar klīniski nozīmīgu stāvokļa pasliktināšanos Onureg lietotāju un placebo grupās bija līdzīgs. Kopumā dati liecina, ka HRQoL rādītāji Onureg ārstēšanas un placebo grupās bija līdzīgi un laika gaitā netika novērota klīniski nozīmīga pasliktināšanās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iedarbība bija lielākoties lineāra ar devai proporcionālu sistēmiskās iedarbības palielināšanos; novērots augsts mainīgums pacientu vidū. Ģeometriskās vidējās (variācijas koeficients [%CV]) C_{max} un AUC vērtības pēc vienreizējas 300 mg devas iekšķīgas lietošanas bija attiecīgi 145,1 ng/ml (63,7) un 241,6 ng h/ml (64,5). Vairāku devu lietošana ieteicamajā devu režīmā neizraisīja zāļu uzkrāšanos. Azacitidīnam bija raksturīga strauja uzsūkšanās, un T_{max} mediāna pēc devas lietošanas bija 1 stunda. Vidējā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas salīdzinājumā ar subkutānu (s.c.) ievadīšanu bija aptuveni 11 %.

Pārtikas ietekme

Pārtikas ietekme uz Onureg iedarbību bija minimāla. Tāpēc Onureg var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

Izkliede

Pēc iekšķīgas lietošanas cilvēkam ar 70 kg ķermeņa masu šķietamā izklijes tilpuma ģeometriskā vidējā vērtība bija 12,6 l/kg. Azacitidīna saistīšanās ar plazmas proteīniem bija no 6 līdz 12 %.

Biotransformācija

In vitro dati neliecina, ka azacitidīna metabolismā ir iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi (CYPs). Notiek spontāna azacitidīna hidrolīze un deaminācija ar citidīna deamināzes starpniecību.

Eliminācija

Šķietamā klīrensa ģeometriskā vidējā vērtība bija 1242 l/stundā, un eliminācijas pusperioda ģeometriskā vidējā vērtība bija aptuveni 0,5 stundas. Pēc ^{14}C azacitidīna intravenozas ievadīšanas 5 vēža slimniekiem radioaktīvās devas kumulatīvā ekskrecija urīnā bija 85 %. Fēcēs 3 dienu laikā izdalījās < 1 % no ievadītās radioaktīvās devas. Pēc subkutānas ^{14}C azacitidīna ievadīšanas vidējā radioaktīvās devas ekskrecija urīnā bija 50 %. Nemainītā veidā izdalītais azacitidīna daudzums urīnā bija < 2 % no devas gan pēc subkutānas (s.c.) ievadīšanas, gan pēc iekšķīgas lietošanas. Ekskrecija fēcēs pēc iekšķīgas lietošanas netika noteikta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Azacitidīna epigēnētiskā regulējošā ietekme uz vispārējo DNS hipometilāciju asinīs saglabājās pēc ilgstošas zāļu iedarbības, lietojot 300 mg vienu reizi dienā 14 vai 21 dienu (28 dienu ārstēšanas cikla ietvaros) pacientiem ar mieloīdiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot AML slimniekus 1./2. fāzes pētījumā. Tika novērota pozitīva korelācija starp azacitidīna iedarbību plazmā un farmakodinamisko iedarbību saistībā ar vispārējo DNS hipometilāciju asinīs.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas (FK) analīzes dati par 286 AML slimniekiem liecina, ka vecums (no 46 līdz 93 gadiem) klīniski nozīmīgi neietekmēja Onureg farmakokinētiku. Tāpēc neatkarīgi no pacienta vecuma Onureg devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Aknu darbības traucējumu klīniski nozīmīga ietekme uz FK nav sagaidāma, jo citidīna deamināze izraisa spontānu azacitidīna hidrolīzi un deamināciju. Populācijas FK analīzes dati liecina, ka AsAT (no 8 līdz 155 V/l), AlAT (no 5 līdz 185 V/l) izmaiņas un viegli aknu darbības traucējumi ($BIL \leq ANR$ un $AsAT > ANR$ vai BIL no 1 līdz $1,5 \times ANR$ un jebkāds AsAT līmenis) klīniski nozīmīgi neietekmēja azacitidīna farmakokinētiku. Vidēji smagu un smagu aknu darbības traucējumu ($BIL > 1,5 \times ANR$ un jebkāds AsAT līmenis) ietekme uz azacitidīna FK nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Pētot azacitidīna FK pacientiem ar vēzi, tika salīdzināta zāļu iedarbība 6 pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss (CLcr) > 80 ml/min) un 6 pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr < 30 ml/min) pēc subkutānas $75 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ devas ievadīšanas katru dienu (no 1. līdz 5. dienai). Smagi nieru darbības traucējumi palielināja azacitidīna iedarbību plazmā par aptuveni 70 % pēc vienreizējas un par 41 % pēc vairākkārtējas subkutānas ievadīšanas. Šī iedarbības palielināšanās nebija saistīta ar nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos.

Populācijas FK analīze pēc Onureg 300 mg devas lietošanas liecina, ka pacientiem ar viegliem (CLcr: no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CLcr: no ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (CLcr: < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem azacitidīna AUC plazmā palielinājās par attiecīgi 19 %, 25 % un 38 %. Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz Onureg iedarbību līdzinājās iepriekš minētā klīniskā pētījuma rezultātiem, lietojot injicējamo azacitidīna formu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (AUC palielināšanās par ~ 40 %). Pēc iekšķīgas lietošanas azacitidīna iedarbība (AUC) ir par aptuveni 75 % mazāka salīdzinājumā ar iedarbību, kas sasniegta pēc s.c. ievadīšanas; šī iemesla dēļ iedarbības palielināšanās par aptuveni 40 % pēc iekšķīgas lietošanas ir uzskatāma par drošu un panesamu. Tāpēc pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem Onureg devas pielāgošana nav nepieciešama.

Rase/etniskā piederība

Rases/etniskās piederības ietekme uz Onureg FK nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

14 dienas ilgā toksicitātes pētījumā suņiem pēc iekšķīgas zāļu lietošanas novēroja mirstību, lietojot 8 un $16 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$. Maksimālā panesamā deva (MPD) bija $4 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$. Gan pēc 1 devas, gan pēc visu devu lietošanas pancitopēnija korelēja ar kaulu smadzeņu hipoplāziju, limfoido audu zudumu, dziedzeru/lūmenu paplašināšanos un atsevišķu šūnu nekrozi tievās un resnās zarnas gļotādas kriptās un/vai centrilobulāru hepatocelulāru vakuolizāciju. Lietojot MPD, šī atrade daļēji vai pilnībā izzuda pēc 3 nedēļām. Pēc parenterālas azacitidīna ievadīšanas salīdzināmā devas diapazonā grauzējiem, suņiem un pērtiņiem novēroja mirstību un līdzīgu mērķa orgānu toksicitāti. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par azacitidīna atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Azacitidīns *in vitro* inducē gan gēnu mutācijas, gan hromosomu aberācijas baktēriju un zīdītāju šūnu sistēmās. Azacitidīna potenciālā kancerogenitāte tika novērtēta pelēm un žurkām. Azacitidīns inducēja asinsrades sistēmas audzējus peļu mātītēm, kad tas tika ievadīts intraperitoneāli 3 reizes nedēļā 52 nedēļas. Pelēm, kurām intraperitoneāli 50 nedēļas tika ievadīts azacitidīns, novēroja paaugstinātu limforetikulārās sistēmas, plaušu, krūts dziedzeru un ādas audzēju sastopamību. Tumorogenitātes pētījumā žurkām atklāja paaugstinātu sēklinieku audzēju sastopamību.

Agrīnos embriotoksicitātes pētījumos pelēm atklāja 44 % intrauterīnās embrija nāves biežumu (paaugstināta absorbcija) pēc vienreizējas intraperitoneālas azacitidīna injekcijas organoģenēzes laikā. Pelēm, kas saņēma azacitidīnu cieto aukslēju veidošanās laikā vai pirms to izveidošanās, novēroja smadzeņu attīstības anomālijas. Žurkām azacitidīns neizraisīja nevēlamas blakusparādības, ja to ievadīja pirms implantācijas, bet tam bija nenoliedzama embriotoksiska ietekme, ievadot organoģenēzes laikā. Žurkām organoģenēzes laikā augļa anomālijas ietvēra: CNS anomālijas (eksencefālija/encefalocele), ekstremitāšu anomālijas (mikromēlija, greizā pēda, sindaktīlija, oligodaktīlija) un citas (mikroftalmija, mikrognātija, gastrošize, tūska un ribu anomālijas).

Azacitidīna ievadīšana peļu tēviņiem pirms sapārošanas ar neārstētām peļu mātītēm izraisīja samazinātu auglību un pēcnācēju zaudējumu embrionālās un postnatālās attīstības laikā. Zāļu lietošana žurku tēviņiem izraisīja sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svara samazināšanos, samazinātu spermas daudzumu, retāku grūtniecības iestāšanos, biežākas embriju anomālijas un biežākus embriju zaudējumus sapārotajām mātītēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E572)
Mannīts (E421)
Silicizēta mikrokristāliskā celuloze (E460, E551)

Onureg 200 mg tabletes apvalks

Krāsviela *Opadry II* sārtais ar šādām sastāvdaļām:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols/makrogols (E1521)
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Onureg 300 mg tabletes apvalks

Krāsviela *Opadry II* brūnais ar šādām sastāvdaļām:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Polietilēnglikols/makrogols (E1521)
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Apvalkotās tabletes ir iepakotas neilona (OPA)/polivinilhlorīda (PVH) alumīnija blisteros ar izspiežamu alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojuma lielums ir 7 vai 14 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Onureg ir citotoksiskas zāles. Ja apvalkoto tablešu pulveris nonāk kontaktā ar ādu, šo vietu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni. Ja pulveris nonāk kontaktā ar gļotādām, rūpīgi noskalojiet tās ar ūdeni.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1556/001

EU/1/21/1556/002

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 17. Jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes
azacitidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg azacitidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Nesadaliet, nesasmalciniet, nešķīdiniet un nekošļājiet tabletes.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1556/001 (iepakojuma lielums – 7 apvalkotās tabletes)
EU/1/21/1556/002 (iepakojuma lielums – 14 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onureg 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes
azacitidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg azacitidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Nesadaliet, nesasmalciniet, nešķīdiniet un nekošļājiet tabletes.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1556/003 (iepakojuma lielums – 7 apvalkotās tabletes)
EU/1/21/1556/004 (iepakojuma lielums – 14 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onureg 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onureg 200 mg tabletes
azacitidinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onureg 300 mg tabletes
azacitidinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes

azacitidinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onureg un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Onureg lietošanas
3. Kā lietot Onureg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onureg
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Onureg un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Onureg

Onureg ir pretvēža zāles, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antimetabolītiem. Onureg satur aktīvo vielu azacitidīnu.

Kādam nolūkam Onureg lieto

Onureg lieto tādu pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir akūta mieloleikoze (AML). Šī ir vēža forma, kas ietekmē kaulu smadzenes un var traucēt normālu asins šūnu veidošanos.

Onureg lieto, lai saglabātu kontroli pār slimību (remisiju, kad slimība ir mazāk smaga vai nav aktīva).

Kāds ir Onureg darbības mehānisms

Onureg darbojas, kavējot vēža šūnu augšanu. Azacitidīns, Onureg aktīvā viela, darbojas, mainot veidu, kā šūnas ieslēdz gēnus un izslēdz gēnus. Tas arī kavē jauna ģenētiskā materiāla (RNS un DNS) veidošanos. Tiek uzskatīts, ka šī iedarbība leikozes gadījumā bloķē vēža šūnu augšanu.

Ja Jums ir jautājumi par Onureg darbības mehānismu un to, kāpēc šīs zāles Jums izrakstītas, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

2. Kas Jums jāzina pirms Onureg lietošanas

Nelietojiet Onureg šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret azacitidīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asins analīzes

Pirms Onureg lietošanas uzsākšanas un Onureg lietošanas laikā Jums tiks veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu skaits un vai Jums nav traucēta aknu un nieru darbība. Ārsts izlems, cik bieži Jums jāveic asins analīzes.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Onureg lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- asinsizplūdumi vai asiņošana – tas varētu būt saistīts ar to, ka Jums ir mazs skaits asins šūnu, ko sauc par trombocītiem;
- drudzis – to varētu izraisīt infekcija saistībā ar pazeminātu balto asins šūnu līmeni, kas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis;
- caureja, vemšana vai slikta dūša (nelabums).

Iespējams, ka Jūsu ārstam būs jāmaina zāļu deva, uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Onureg. Ārsts var izrakstīt citas zāles, kas palīdzēs novērst šos simptomus.

Bērni un pusaudži

Onureg nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Onureg

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tāpēc, ka Onureg var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Onureg darbību.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Vīrieši nedrīkst kļūt par tēvu (radīt bērnu) Onureg lietošanas laikā.

Grūtniecība

Nelietojiet Onureg grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt bērnam. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanās laikā Jums iestājas grūtniecība.

Kontracepcija

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums Onureg lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc Onureg pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem Onureg lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc Onureg pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums piemērotāko kontracepcijas metodi.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Onureg, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.

Fertilitāte

Onureg var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnu. Pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varētu just nogurumu, vājumu vai koncentrēšanās traucējumus. Ja Jums izpaužas šīs vai citas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli, neapkalpoiet mehānismus un nelietojiet darbarīkus.

Onureg satur laktozi

Onureg satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Onureg satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Onureg

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Cik daudz zāļu lietot

- Ieteicamā deva ir 300 mg, ko iekšķīgi lieto vienu reizi dienā.
- Ārsts var samazināt devu līdz 200 mg vienu reizi dienā.

Onureg lieto 28 dienu ārstēšanas ciklos.

- Jūs lietojat Onureg katru dienu katra 28 dienu cikla pirmajās 14 dienās.
- Tam seko 14 dienas bez šo zāļu lietošanas atlikušā cikla laikā.

Ārsts Jums pateiks, kādu Onureg devu lietot. Ārsts var izlemt:

- pagarināt ārstēšanu ilgāk par 14 dienām katrā ārstēšanas ciklā;
- samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu;
- saīsināt ārstēšanas ilgumu uz 7 dienām.

Vienmēr lietojiet Onureg saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Ārsts Jums izrakstīs zāles, kas palīdz mazināt sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu. Pirmajā un otrajā ārstēšanas ciklā Jums tās jālieto 30 minūtes pirms katras Onureg tabletes. Ārsts ieteiks tās lietot ilgāku laiku, ja tas Jums būs nepieciešams.

Šo zāļu lietošana

- Lietojiet Onureg vienu reizi dienā – katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Lai nodrošinātu, ka esat lietojis pareizo devu, nelauziet, nesasmalciniet, nešķīdiniet un nekošļājiet tabletes.
- Šīs zāles varat lietot kopā ar uzturu vai starp ēdienreizēm.

Ja pēc tabletes lietošanas Jums parādās vemšana, nelietojiet vēl vienu devu tajā pašā dienā. Gaidiet nākamo dienu un tad lietojiet nākamo iepiņānoto devu. Nelietojiet divas devas vienā dienā.

Ja pulveris no salūzušas tabletes saskaras ar Jūsu ādu, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni. Ja pulveris nokļūst acīs, degunā vai mutē, skarto vietu rūpīgi izskalojiet ar ūdeni.

Ja esat lietojis Onureg vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Onureg

Ja esat aizmirsis lietot Onureg ierastajā laikā, lietojiet ierasto devu, tiklīdz atceraties tajā pašā dienā, un nākamo devu lietojiet nākamajā dienā ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izņemto tableti.

Ja pārtraucat lietot Onureg

Nepārtrauciet Onureg lietošanu, ja vien ārsts nav norādījis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Onureg lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- asinsizplūdumi vai asiņošana – tas varētu būt saistīts ar to, ka Jums ir mazs skaits asins šūnu, ko sauc par trombocītiem;

- drudzis – to varētu izraisīt infekcija saistībā ar pazeminātu balto asins šūnu līmeni, kas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis;
- caureja, vemšana vai slikta dūša (nelabums).

Citas blakusparādības ir šādas:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- deguna, deguna blakusdobumu un rīkles infekcijas;
- plaušu infekcija;
- noguruma vai vājuma sajūta;
- ēstgribas zudums;
- sāpes, kas ietekmē dažādas ķermeņa daļas, – tās var svārstīties no asām sāpēm līdz trulām sāpēm;
- locītavu stīvums;
- muguras sāpes.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- gripa;
- urīnceļu infekcija;
- siena drudzis;
- trauksme;
- svāra zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Onureg

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Onureg satur

- Aktīvā viela ir azacitidīns. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg vai 300 mg azacitidīna.
- Citas sastāvdaļas ir kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E572), mannīts (E421) un silicizēta mikrokristāliskā celuloze (E460, E551).
- 200 mg tabletes apvalks – *Opadry II* sārtā krāsviela satur hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), laktozes monohidrātu, polietilēnglikolu/makrogolu (E1521), triacetīnu (E1518) un sarkano dzelzs oksīdu (E172). Skatīt 2. punktu “Onureg satur nātriju”.

- 300 mg tabletes apvalks – *Opadry II* brūnā krāsveida satur: hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), laktozes monohidrātu, polietilēnglikolu/makrogolu (E 1521), triacetīnu (E 1518), sarkano dzelzs oksīdu (E172), dzeltenu dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172). Skatīt 2. punktu “Onureg satur nātriju”.

Onureg ārējais izskats un iepakojums

Onureg 200 mg apvalkotās tabletes ir sārtas ovālas formas tabletes ar iespiestu “200” vienā pusē un “ONU” otrā pusē.

Onureg 300 mg apvalkotās tabletes ir brūnas ovālas formas tabletes ar iespiestu “300” vienā pusē un “ONU” otrā pusē.

Apvalkotās tabletes ir iepakotas alumīnija folijas blisteros.

Katrā iepakojumā ir 7 vai 14 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.