

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αζακτιδίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3,61 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αζακτιδίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5,42 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ροζ, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 17,0 x 7,6 mm, με χαραγμένο το «200» στη μία πλευρά και το «ONU» στην άλλη.

Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Καφέ, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 19,0 x 9,0 mm, με χαραγμένο το «300» στη μία πλευρά και το «ONU» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Opureg ενδείκνυται ως θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή αιματολογική ανάκαμψη (CRi) έπειτα από θεραπεία εφόδου με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης και οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επιλέγουν να μην προχωρήσουν, σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Opureg θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με αντιεμετικό 30 λεπτά πριν από κάθε δόση του Opureg. Η προφυλακτική εντιεμετική αγωγή μπορεί να παραλειφθεί μετά τους 2 κύκλους, εάν δεν έχει παρουσιαστεί ναυτία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg αζακιτιδίνης από στόματος μία φορά την ημέρα. Κάθε επαναλαμβανόμενος κύκλος αποτελείται από μία περίοδο θεραπείας 14 ημερών ακολουθούμενη από μία περίοδο 14 ημερών χωρίς θεραπεία (κύκλος θεραπείας 28 ημερών).

Η θεραπεία με Opureg θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου να μην παρατηρούνται βλάστες πάνω από 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. τις οδηγίες τροποποίησης του δοσολογικού προγράμματος για υποτροπή της νόσου).

Το Opureg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με ενέσιμη αζακιτιδίνη λόγω των διαφορών ως προς την έκθεση, τη δόση και το πρόγραμμα θεραπείας. Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να επαληθεύουν την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος, τη δόση και την οδό χορήγησης.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος. Συνιστάται επίσης παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 2 πρώτους κύκλους (56 ημέρες), κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους επόμενους 2 κύκλους μετά από προσαρμογή της δόσης, και εφεξής μηνιαίως, πριν από την έναρξη των επόμενων κύκλων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τροποποίηση του δοσολογικού προγράμματος λόγω υποτροπής της ΟΜΑ

Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου, με βλάστες 5% έως 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών, θα πρέπει, σε συνδυασμό με κλινική αξιολόγηση, να εξετάζεται το ενδεχόμενο επέκτασης του δοσολογικού προγράμματος από τις 14 στις 21 ημέρες επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 28 ημερών, η χορήγηση δόσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 21 ημέρες. Το Opureg θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν παρατηρηθούν βλάστες άνω του 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών ή εάν το κρίνει σκόπιμο ο ιατρός.

Προσαρμογή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνιστάται η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών τροποποίησης της δόσης λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Προσαρμογές της δόσης λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Κριτήρια*	Συνιστώμενη ενέργεια
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 ή Ουδετεροπενία Βαθμού 3 με πυρετό	<u>Πρώτη εκδήλωση</u> <ul style="list-style-type: none">• Διακόψτε προσωρινά το Opureg. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μόλις τα ουδετερόφιλα επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο.• Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (GCSF), όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). <u>Εκδήλωση σε 2 διαδοχικούς κύκλους</u> <ul style="list-style-type: none">• Διακόψτε προσωρινά το Opureg. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας σε μειωμένη δόση 200 mg μόλις τα ουδετερόφιλα επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο.• Εάν ο ασθενής συνεχίσει να παρουσιάζει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες.• Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Opureg.• Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως GCSF, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Κριτήρια*	Συνιστώμενη ενέργεια
Θρομβοπενία Βαθμού 4 ή Θρομβοπενία Βαθμού 3 με αιμορραγία	<p><u>Πρώτη εκδήλωση</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Opureg. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μόλις τα αιμοπετάλια επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. <p><u>Εκδήλωση σε 2 διαδοχικούς κύκλους</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Opureg. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας σε μειωμένη δόση 200 mg μόλις τα αιμοπετάλια επιστρέψουν σε Βαθμό 2 ή μικρότερο. • Εάν ο ασθενής συνεχίσει να παρουσιάζει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. • Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Opureg.
Ναυτία, έμετος ή διάρροια Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Opureg. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο. • Εφαρμόστε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιεμετική αγωγή, και αντιμετωπίστε τη διάρροια κατά την έναρξη των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4). • Εάν το συμβάν επανεμφανιστεί, διακόψτε προσωρινά τη δόση μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο και μειώστε τη δόση στα 200 mg. • Εάν ο ασθενής συνεχίσει να παρουσιάζει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. • Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Opureg.
Άλλα μη αιματολογικά συμβάντα Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Opureg και παράσχετε ιατρική υποστήριξη σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Συνεχίστε τον κύκλο θεραπείας στην ίδια δόση μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο. • Εάν η τοξικότητα επανεμφανιστεί, διακόψτε προσωρινά το Opureg μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό 1 ή μικρότερο και μειώστε τη δόση στα 200 mg. • Εάν ο ασθενής συνεχίσει να παρουσιάζει τοξικότητα μετά τη μείωση της δόσης, μειώστε τη διάρκεια της θεραπείας κατά 7 ημέρες. • Εάν η τοξικότητα συνεχιστεί ή επανεμφανιστεί μετά τη μείωση της δόσης και του προγράμματος, διακόψτε οριστικά το Opureg.

* Ο Βαθμός 1 είναι ήπια τοξικότητα, ο Βαθμός 2 μέτρια, ο Βαθμός 3 σοβαρή και ο Βαθμός 4 απειλητική για τη ζωή. Οι βαθμοί τοξικότητας αντιστοιχούν στην έκδοση 4.3 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI-CTCAE έκδ. 4.3).

Παράλειψη ή καθυστέρηση των δόσεων

Εάν μία δόση του Opureg παραλειφθεί ή δεν ληφθεί τη συνήθη ώρα, η δόση θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Κατόπιν, η επόμενη προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη ώρα, την επόμενη ημέρα. Δεν πρέπει να ληφθούν δύο δόσεις την ίδια ημέρα.

Εάν μία δόση αποβληθεί με έμετο, δεν πρέπει να ληφθεί άλλη δόση την ίδια ημέρα. Αντίθετα, η χορήγηση της δόσης πρέπει να γίνει την επόμενη ημέρα, στη συνήθη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Opureg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη [BIL] \leq το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] $>$ ULN ή BIL 1 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς με μέτρια (BIL $>$ $1,5$ έως $3 \times$ ULN) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (BIL $>$ $3 \times$ ULN) θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά για ανεπιθύμητες ενέργειες και να γίνεται η κατάλληλη προσαρμογή της δόσης (βλ. Πίνακα 1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Opureg σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Opureg προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το Opureg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Δεν πρέπει να κόβονται, να θρυμματίζονται, να διαλύονται ή να μασώνται (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με Opureg μπορεί να συσχετιστεί με ουδετεροπενία, θρομβοπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8 για τις συχνότητες). Για την αντιμετώπιση των αιματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να καταστεί απαραίτητη η προσωρινή διακοπή, η μείωση ή η οριστική διακοπή του Opureg. Στους ασθενείς θα πρέπει δίδεται η οδηγία να αναφέρουν άμεσα την εμφάνιση εμπύρετων επεισοδίων. Στους ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τυχόν πρώιμα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας. Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιβιοτικά ή/και αντιπυρετικά για την αντιμετώπιση λοίμωξης/πυρετού, και GCSF για την ουδετεροπενία, με βάση τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, την ανταπόκριση στη θεραπεία και σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1).

Γαστρεντερική τοξικότητα

Οι γαστρεντερικές τοξικότητες ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Opureg (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιεμετική αγωγή για τους 2 πρώτους κύκλους θεραπείας με το Opureg (βλ. παράγραφο 4.2). Η διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα κατά την έναρξη των συμπτωμάτων. Για την αντιμετώπιση των γαστρεντερικών τοξικοτήτων μπορεί να καταστεί απαραίτητη η προσωρινή διακοπή, η μείωση ή η οριστική διακοπή του Opureg (βλ. παράγραφο 4.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Δυσανεξία στη λακτόζη

Τα δισκία Onpureg περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με την αζακιτιδίνη.

Σε περίπτωση συγχορήγησης με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανταγωνιστικής, αθροιστικής ή συνεργιστικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να εξαρτώνται από τη δόση, την αλληλουχία και το πρόγραμμα χορήγησης.

Η έκθεση στο Onpureg επηρεάστηκε ελάχιστα κατά τη συγχορήγηση με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη). Συνεπώς, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης όταν το Onpureg συγχορηγείται με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή με άλλους τροποποιητές του pH.

Μία μελέτη *in vitro* για την αζακιτιδίνη με τμήματα ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι η αζακιτιδίνη δεν μεταβολίστηκε από τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP). Συνεπώς, οι αλληλεπιδράσεις με επαγωγείς ή αναστολείς του CYP θεωρούνται απίθανες (βλ. παράγραφο 5.2).

Κλινικά σημαντικές ανασταλτικές ή επαγωγικές επιδράσεις της αζακιτιδίνης στον μεταβολισμό των υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450 δεν είναι πιθανές (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις όταν το Onpureg συγχορηγείται με υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) OAT1 και OAT3, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) OATP1B1 και OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) OCT2.

Η αζακιτιδίνη δεν είναι υπόστρωμα της P-gp, συνεπώς δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με τους επαγωγείς ή τους αναστολείς της P-gp.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Στους άνδρες θα πρέπει να συνιστάται να μην κάνουν παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Onpureg σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους κατέδειξαν αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το Onpureg δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, εκτός εάν είναι σαφώς

απαραίτητο), καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται ξεχωριστά για κάθε επιμέρους περίπτωση έναντι του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Εάν μία ασθενής ή μία σύντροφος άνδρα ασθενούς μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpureg, η/ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αζακιτιδίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των δυνητικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το θηλάζον βρέφος, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpureg (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της αζακιτιδίνης στη γονιμότητα. Σε ζώα, έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες επιδράσεις της αζακιτιδίνης στη γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3). Στους ασθενείς που επιθυμούν να κάνουν παιδιά θα πρέπει να συνιστάται να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με την αναπαραγωγή και να επιδιώξουν την κρυσταλλοποίηση ωαρίου ή σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Onpureg.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Onpureg έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση με τη χρήση του Onpureg. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία (64,8%), έμετος (59,7%), διάρροια (50,4%), ουδετεροπενία (44,5%), κόπωση/εξασθένηση (44,1%)⁵, δυσκοιλιότητα (38,6%), θρομβοπενία (33,5%), κοιλιακό άλγος (21,6%)⁴, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (17%)², αρθραλγία (13,6%), μειωμένη όρεξη (12,7%), εμπύρετη ουδετεροπενία (11,9%), οσφυαλγία (11,9%), λευκοπενία (10,6%), πόνος στα άκρα (10,6%) και πνευμονία (10,2%)¹.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 16,1% των ασθενών που έλαβαν Onpureg. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εμπύρετη ουδετεροπενία (6,8%) και πνευμονία (5,1%)¹.

Στο 6,8% των ασθενών σημειώθηκε οριστική διακοπή του Onpureg λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε οριστική διακοπή είναι ναυτία (2,1%), διάρροια (1,7%) και έμετος (1,3%).

Στο 36,4% των ασθενών που έλαβαν Onpureg σημειώθηκαν προσωρινές διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης περιλαμβάνουν ουδετεροπενία (19,9%), θρομβοπενία (8,5%), ναυτία (5,5%), διάρροια (4,2%), έμετο (3,8%), πνευμονία (3,4%)¹, λευκοπενία (2,5%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,1%) και κοιλιακό άλγος (2,1%)⁴.

Στο 14% των ασθενών που έλαβαν Onpureg σημειώθηκαν μειώσεις της δόσης λόγω μιας περιόδου ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε μείωση της δόσης περιλαμβάνουν ουδετεροπενία (5,5%), διάρροια (3,4%), θρομβοπενία (1,7%) και ναυτία (1,7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρθηκαν στη βασική μελέτη Φάσης 3 με το Onpureg. Συνολικά 236 ασθενείς έλαβαν Onpureg.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 11,6 μήνες (εύρος: 0,5 έως 74,3 μήνες) για το σκέλος του Onpureg.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) στην ΟΜΛ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με Onpureg

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα όλων των βαθμών ^α
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Πνευμονία ^{1,6} , λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος ² <u>Συχνές</u> Γρίπη, ουρολοίμωξη ³ , βρογχίτιδα, ρινίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία, θρομβοπενία ⁶ , εμπύρετη ουδετεροπενία ⁶ , λευκοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Άγχος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ⁴
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση/εξασθένιση ⁵
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Συχνές</u> Σωματικό βάρος μειωμένο

^α Όλες οι ΑΕ με τουλάχιστον το 5,0% των ασθενών στο σκέλος του Onpureg και τουλάχιστον 2,0% υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου.

¹ Οι ομαδοποιημένοι όροι περιλαμβάνουν πνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, άτυπη πνευμονία, βακτηριακή πνευμονία και πνευμονία από μύκητες.

² Οι ομαδοποιημένοι όροι περιλαμβάνουν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος και ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.

³ Οι ομαδοποιημένοι όροι περιλαμβάνουν ουρολοίμωξη, βακτηριακή ουρολοίμωξη, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο και κυστίτιδα.

⁴ Οι ομαδοποιημένοι όροι περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία και γαστρεντερικό άλγος.

⁵ Οι ομαδοποιημένοι όροι περιλαμβάνουν κόπωση και εξασθένιση.

⁶ Ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των οποίων τουλάχιστον μία θεωρήθηκε απειλητική για τη ζωή (εάν η έκβαση της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν ο θάνατος, τότε περιλαμβάνεται στις περιπτώσεις θανάτου).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Onpureg ήταν νέα ή επιδεινούμενη, Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου, ουδετεροπενία (41,1%), θρομβοπενία (22,5%) ή εμπύρετη ουδετεροπενία (11,4%). Η πρώτη εκδήλωση ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας ή εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε εντός των 2 πρώτων κύκλων στο 19,9%, το 10,6% και το 1,7%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onpureg. Για καθοδήγηση όσον αφορά την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση, βλ. παράγραφο 4.2.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Οι γαστρεντερικές τοξικότητες ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Onpureg. Σε ασθενείς που έλαβαν Onpureg αναφέρθηκαν ναυτία (64,8%), έμετος (59,7%) και διάρροια (50,4%). Διάρροια Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρουσιάστηκε στο 5,1% των ασθενών και έμετος και ναυτία Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρουσιάστηκαν στο 3,0% και 2,5%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onpureg. Η πρώτη εκδήλωση ναυτίας, έμετου ή διάρροιας Βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε εντός των 2 πρώτων κύκλων στο 1,7%, το 3,0% και το 1,3%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν Onpureg. Για καθοδήγηση όσον αφορά την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση, βλ. παράγραφο 4.2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με τις κατάλληλες εξετάσεις αίματος και θα πρέπει να του παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία, όπως κρίνεται απαραίτητο, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Onpureg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανάλογα πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC07

Μηχανισμός δράσης

Η αζακιτιδίνη είναι αναστολέας των μεθυλοτρανσφερασών του DNA και παράγοντας επιγενετικής τροποποίησης. Μετά την πρόσληψή της από τα κύτταρα και τον ενζυμικό βιομετασχηματισμό της σε τριφωσφορικά νουκλεοτίδια, η αζακιτιδίνη ενσωματώνεται στο DNA και το RNA. Η ενσωμάτωση της αζακιτιδίνης στο DNA των κυττάρων της ΟΜΛ τροποποίησε τις επιγενετικές οδούς μέσω της αναστολής των μεθυλοτρανσφερασών του DNA και της μείωσης της μεθυλίωσης του DNA. Αυτό οδήγησε σε μεταβολή της γενετικής έκφρασης, συμπεριλαμβανομένων της επανέκφρασης γονιδίων που ρυθμίζουν την καταστολή των όγκων, τα μονοπάτια σηματοδότησης της ανοσολογικής απόκρισης, τον κυτταρικό κύκλο και την κυτταρική διαφοροποίηση. Η ενσωμάτωση της αζακιτιδίνης στο RNA των κυττάρων της ΟΜΛ ανέστειλε τη μεθυλοτρανσφεράση του RNA, μείωσε τη μεθυλίωση του RNA, μείωσε τη σταθερότητα του RNA και μείωσε τη σύνθεση πρωτεϊνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Onpureg μελετήθηκαν σε μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, την QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), με διπλά τυφλό, τυχαιοποιημένο σχεδιασμό παράλληλων ομάδων, η οποία αξιολόγησε το Onpureg έναντι του εικονικού φαρμάκου ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ΟΜΛ. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με *de novo* ΟΜΛ, ΟΜΛ δευτεροπαθή από προηγούμενη διάγνωση μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) ή χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ). Οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 55 ετών και είχαν επιτύχει την πρώτη πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή αιματολογική ανάκαμψη (CRi) εντός 4 μηνών (+/- 7 ημέρες) μετά από εντατική χημειοθεραπεία εφόδου με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης. Οι ασθενείς δεν ήταν επιλέξιμοι για ΜΑΑΚ κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης, και σε αυτούς περιλαμβάνονταν και ασθενείς που δεν είχαν δότη μοσχεύματος ή είχαν επιλέξει να μην προχωρήσουν σε ΜΑΑΚ.

Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη θεραπείας έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα όπως κρίθηκε απαραίτητο από τον ερευνητή. Η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα περιλάμβανε, ενδεικτικά, θεραπεία με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, χρήση παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης, αντιβιοτική, αντι-υική ή/και αντιμυκητιασική αγωγή, GCSF, αντιεμετική αγωγή και διατροφική υποστήριξη.

Στους ασθενείς που πέτυχαν CR/CRi μετά την ολοκλήρωση της εντατικής θεραπείας εφόδου με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης χορηγήθηκε Onpureg 300 mg (N = 236) ή εικονικό φάρμακο (N = 233) μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 1 έως 14 κάθε κύκλου 28 ημερών. Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου (βλάστες 5% έως 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών), το δοσολογικό πρόγραμμα παρατεινόταν στις 21 ημέρες των επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών, κατά την κρίση του ιατρού. Η θεραπεία συνεχιζόταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου (δηλαδή όταν παρατηρούνταν βλάστες πάνω από 15% στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών) ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μεταξύ του σκέλους θεραπείας του Onpureg και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 472 ασθενείς με αναλογία 1:1. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου για τον πληθυσμό ασθενών με ΟΜΛ ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 11,6 μήνες (εύρος: 0,5 έως 74,3 μήνες) για το σκέλος του Onpureg έναντι 5,7 μηνών (εύρος: 0,7 έως 68,5 μήνες) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Σε συνολικά 51 ασθενείς (21%) που έλαβαν Onpureg και 40 ασθενείς (17%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο, το δοσολογικό πρόγραμμα επεκτάθηκε στα 300 mg ημερησίως για 21 ημέρες λόγω υποτροπής της νόσου ΟΜΛ.

Από τους 469 ασθενείς στη μελέτη Φάσης 3 που έλαβαν θεραπεία, το 61% (285/469) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 11% (51/469) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Onpureg μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών.

Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο κατά την έναρξη της μελέτης CC-486-AML-001

Παράμετρος	Onpureg (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Ηλικία (έτη)		
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Ηλικιακή κατηγορία, n (%)		
< 65 ετών	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 ετών έως < 75 ετών	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 ετών	28 (11,8)	24 (10,3)
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	118 (49,6)	127 (54,3)
Γυναίκες	120 (50,4)	107 (45,7)
Φυλή, n (%)		
Λευκοί	216 (90,8)	197 (84,2)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί	2 (0,8)	6 (2,6)
Ασιάτες	6 (2,5)	20 (8,5)
Άλλο	12 (5,0)	11 (4,7)
Η πληροφορία δεν έχει συλλεχθεί ή αναφερθεί	2 (0,8)	0 (0)
Λειτουργική κατάσταση κατά 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)
Κατάσταση κυτταρογενετικού κινδύνου κατά τη διάγνωση, n (%)		

Παράμετρος	Onureg (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Ενδιάμεσου κινδύνου ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Υψηλού κινδύνου ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Αρχική ταξινόμηση της ΟΜΛ, n (%)		
ΟΜΛ με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες	39 (16,4)	46 (19,7)
ΟΜΛ με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία	49 (20,6)	42 (17,9)
Μυελογενή νεοπλάσματα σχετιζόμενα με θεραπεία	2 (0,8)	0 (0)
ΟΜΛ μη άλλως καθοριζόμενη	148 (62,2)	145 (62,0)
Η πληροφορία δεν υπάρχει	0 (0)	1 (0,4)
Τύπος της ΟΜΛ, n (%)		
Πρωτοπαθής (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Δευτεροπαθής	25 (10,5)	18 (7,7)
Κατάσταση MRD κατά την τυχαιοποίηση³ n (%)		
Αρνητική	133 (55,9)	111 (47,4)
Θετική	103 (43,3)	116 (49,6)
Η πληροφορία δεν υπάρχει	2 (0,8)	7 (3,0)

ΟΜΛ = Οξεία μυελογενής λευχαιμία, ΜΔΣ = Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ΧΜΜΛ = Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, ECOG = Συνεργατική ογκολογική ομάδα των ανατολικών πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group), CR = Μορφολογικά πλήρης ύφεση, CRi = Μορφολογικά CR με ατελή αιματολογική ανάκαμψη.

¹ Ως ενδιάμεσου κινδύνου ορίστηκε η φυσιολογική κυτταρογενετική +8, t(9;11) ή άλλη απροσδιόριστη μετάθεση.

² Ως υψηλού κινδύνου ορίστηκε ο σύνθετος καρυότυπος (≥ 3 ανωμαλίες): -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 - μη t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9) ή t(9;22). Πηγή ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου: Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής στην ογκολογία για την ΟΜΛ, του εθνικού γενικού αντικαρκινικού δικτύου των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network).

³ Η κατάσταση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) στον μυελό των οστών μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης με δοκιμασία κυτταρομετρίας ροής σε επίπεδο ευαισθησίας 0,1%.

Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σταθεροποίησης μετά από τη θεραπεία εφόδου, τόσο στο σκέλος θεραπείας του Onureg (78%) όσο και στο σκέλος θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (82%). Πάνω από το 90% αυτών των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας έλαβαν 1 ή 2 κύκλους θεραπείας σταθεροποίησης μετά από τη θεραπεία εφόδου (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Θεραπεία σταθεροποίησης στη μελέτη CC-486-AML-001

Παράμετρος	Onureg (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Έλαβαν θεραπεία σταθεροποίησης μετά την έφοδο		
Ναι, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Κύκλος, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Κύκλοι, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Κύκλοι, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Όχι, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Κατάσταση CR/CRi κατά την τυχαιοποίηση		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Δεν βρίσκονται σε CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Η πληροφορία δεν υπάρχει, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = Πλήρης ύφεση, CRi = Μορφολογικά CR με ατελή αιματολογική ανάκαμψη

^a Αυτοί οι ασθενείς είχαν κατά την έναρξη: μυελό των οστών με βλάστες κάτω του 5%, απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) < 1 x 10⁹ και αιμοπετάλια < 100 x 10⁹.

Η αποτελεσματικότητα του Onureg σε ενήλικες ασθενείς με ΟΜΛ τεκμηριώθηκε με βάση τη συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη CC-486-AML-001 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία [ITT])

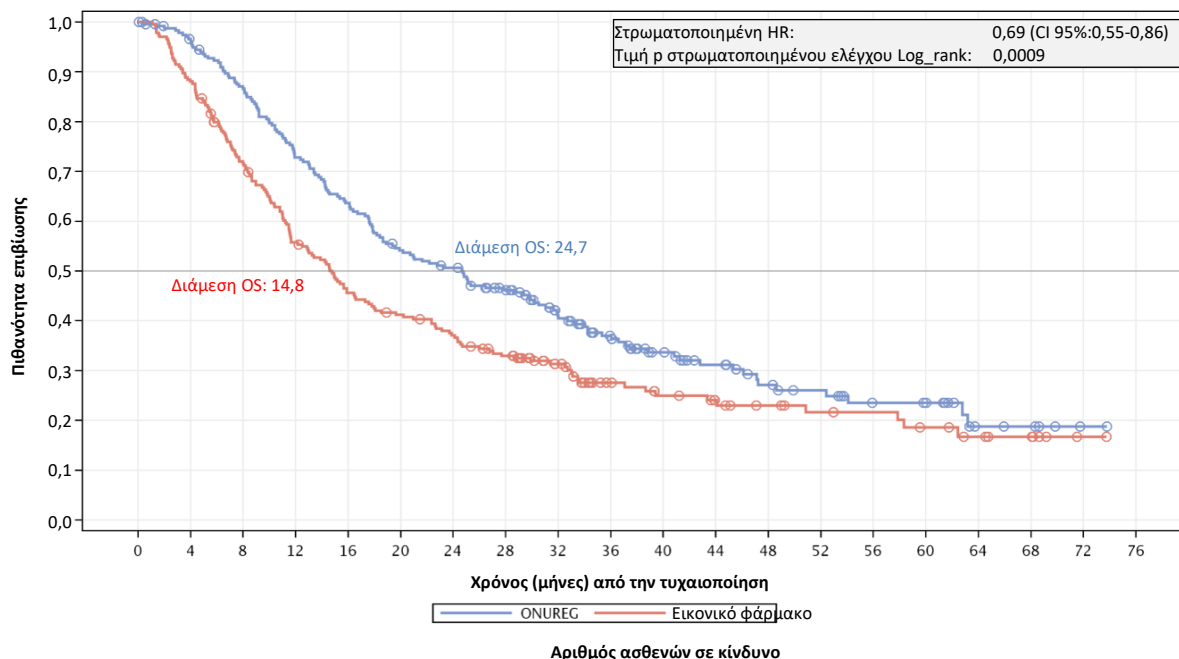
Καταληκτικά σημεία	Onureg (N = 238)	Εικονικό φάρμακο (N = 234)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Διάμεση OS, μήνες (CI 95%)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Αναλογία κινδύνου (CI 95%)	0,69 (0,55, 0,86)	
Τιμή p	0,0009	
Επιβίωση χωρίς υποτροπή		
Συμβάντα, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Διάμεση RFS, μήνες (CI 95%)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Αναλογία κινδύνου (CI 95%)	0,65 (0,52, 0,81)	
Τιμή p	0,0001	
Χρόνος έως την υποτροπή		
Ασθενείς με υποτροπή, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή, μήνες (CI 95%)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Χρόνος έως την οριστική διακοπή της θεραπείας		
Διακοπή της θεραπείας, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Διάμεσος χρόνος έως την οριστική διακοπή της θεραπείας, μήνες (CI 95%)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Οριστική διακοπή της θεραπείας – υποτροπή νόσου, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης.

Οι αναλύσεις προκαθορισμένων υποομάδων για την OS και την RFS έδειξαν σταθερή επίδραση της θεραπείας για το Onureg μεταξύ της υποομάδας βάσει δημογραφικών χαρακτηριστικών και της υποομάδας βάσει σχετιζόμενων με τη νόσο χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων του κυτταρογενετικού κινδύνου, του αριθμού των προηγούμενων ληφθέντων κύκλων θεραπείας σταθεροποίησης και της κατάστασης CR/CRi.

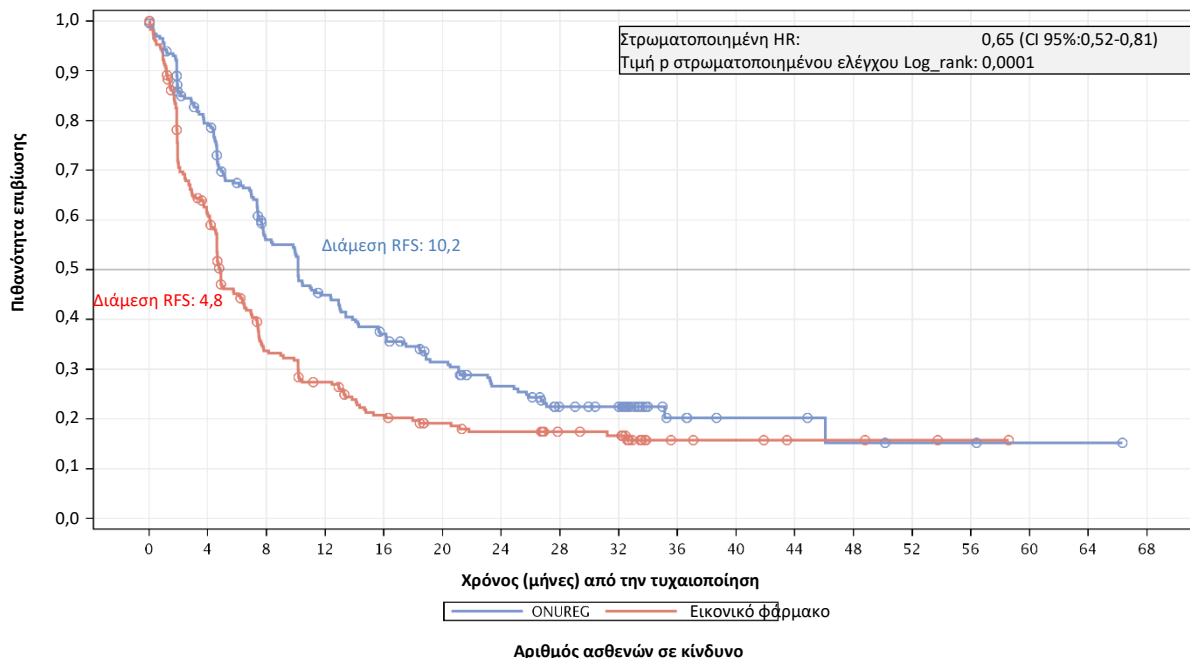
Οι καμπύλες Kaplan-Meier δείχνουν τα αποτελέσματα για την OS (βλ. Σχήμα 1) και την RFS (βλ. Σχήμα 2).

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση: Onureg έναντι εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός ITT)



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

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή: Onureg έναντι εικονικού φαρμάκου (πληθυσμός ITT)



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

Σε ασθενείς στους οποίους το δοσολογικό πρόγραμμα επεκτάθηκε στα 300 mg για 21 ημέρες λόγω υποτροπής της νόσου, η διάμεση OS (22,8 μήνες για το Onureg και 14,6 μήνες για το εικονικό

φάρμακο) και η διάμεση RFS (7,4 μήνες για το Opureg και 4,6 μήνες για το εικονικό φάρμακο) ήταν συγκρίσιμες με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

Το Opureg επέδειξε ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας για την OS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τόσο στους θετικούς σε ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) ασθενείς όσο και στους αρνητικούς σε MRD ασθενείς. Η επίδραση της θεραπείας για την OS ήταν πιο έντονη στους θετικούς σε MRD ασθενείς (HR = 0,69, CI 95%: 0,51, 0,93) σε σχέση με τους αρνητικούς σε MRD ασθενείς (HR = 0,81, CI 95%: 0,59, 1,12).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL)

Η HRQoL αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα FACIT–Fatigue (κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικότητας στη θεραπεία χρόνιων νόσων - τομέας κόπωσης), καθώς τον δείκτη χρησιμότητας για την υγεία και την κλίμακα VAS (οπτική αναλογική κλίμακα) του ερωτηματολογίου EQ-5D-3L (πέντε διαστάσεων, τριών επιπέδων). Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν χαμηλό επίπεδο κόπωσης και καλό επίπεδο HRQoL τα οποία ήταν γενικά συγκρίσιμα με εκείνα του γενικού πληθυσμού παρόμοιας ηλικίας. Αυτό το επίπεδο της HRQoL διατηρήθηκε με την πάροδο του χρόνου με το Opureg, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς και σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τόσο ο χρόνος έως την οριστική επιδείνωση όσο και το ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση διαπιστώθηκε ότι ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων που έλαβαν Opureg και εικονικό φάρμακο. Συνολικά, τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι η HRQoL ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους θεραπείας με Opureg και του σκέλους εικονικού φαρμάκου, με ή χωρίς κλινικά σημαντική επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η έκθεση ήταν γενικά γραμμική με αυξήσεις ανάλογες της δόσης στη συστηματική έκθεση. Παρατηρήθηκε υψηλή διατομική μεταβλητότητα. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (συντελεστής μεταβλητότητας [%CV]) των τιμών C_{max} και AUC μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 300 mg ήταν 145,1 ng/ml (63,7) και 241,6 ng h/ml (64,5), αντίστοιχα. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα δεν οδήγησε σε συσσώρευση του φαρμάκου. Η απορρόφηση της αζακιτιδίνης ήταν ταχεία, με διάμεσο T_{max} 1 ώρα μετά τη δόση. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα με την από στόματος χορήγηση σε σχέση με την υποδόρια (SC) χορήγηση ήταν περίπου 11%.

Επίδραση της τροφής

Η επίδραση της τροφής στην έκθεση στο Opureg ήταν ελάχιστη. Συνεπώς, το Opureg μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Μετά την από στόματος χορήγηση, η γεωμετρική μέση τιμή του φαινομένου όγκου κατανομής ήταν 12,6 l/kg για ένα άτομο βάρους 70 kg. Η πρόσδεση της αζακιτιδίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 6 έως 12%.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση δεδομένα *in vitro*, ο μεταβολισμός της αζακιτιδίνης δεν φαίνεται να μεσολαβείται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs). Η αζακιτιδίνη υφίσταται αυθόρμητη υδρόλυση και απαμίνωση μεσολαβούμενη από την απαμινάση της κυτιδίνης.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση τιμή της φαινομένου καθαρή ήταν 1.242 l/ώρα και η γεωμετρική μέση τιμή της ημίσειας ζωής ήταν περίπου 0,5 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αζακιτιδίνης σημασμένης με άνθρακα-14 (^{14}C) σε 5 ασθενείς με καρκίνο, η αθροιστική απέκκριση στα ούρα ήταν το 85% της ραδιενεργού δόσης. Η απέκκριση στα κόπρανα αντιπροσώπευε < 1% της χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης σε διάστημα 3 ημερών. Η μέση απέκκριση της ραδιενεργού δόσης στα ούρα μετά από υποδόρια χορήγηση της σημασμένης με ^{14}C αζακιτιδίνης ήταν 50%. Η ποσότητα της αμετάβλητης αζακιτιδίνης

που ανακτήθηκε στα ούρα σε σχέση με τη δόση ήταν < 2% μετά είτε από υποδόρια (SC) είτε από στόματος χορήγηση. Η απέκκριση στα κόπρανα μετά την από στόματος χορήγηση δεν έχει μετρηθεί.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επιγενετική ρυθμιστική επίδραση της αζακιτιδίνης στη μείωση της συνολικής μεθυλίωσης του DNA στο αίμα διατηρήθηκε με παρατεταμένη έκθεση σε 300 mg ημερησίως χορηγούμενα για 14 ή 21 ημέρες ενός κύκλου 28 ημερών σε ασθενείς με μυελογενείς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΟΜΛ από μία μελέτη Φάσης 1/2. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην αζακιτιδίνη στο πλάσμα και της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της μείωσης στη συνολική μεθυλίωση του DNA στο αίμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (ΦΚ) από 286 ασθενείς με ΟΜΛ, η ηλικία (46 έως 93 έτη) δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη ΦΚ του Onpureg. Συνεπώς, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για το Onpureg, ανεξαρτήτως της ηλικίας του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η ηπατική δυσλειτουργία είναι απίθανο να επηρεάσει τη ΦΚ σε κλινικά σημαντικό βαθμό, καθώς η αζακιτιδίνη υφίσταται αυθόρμητη υδρόλυση και απαμίνωση μεσολαβούμενη από την απαμίνωση της κυτιδίνης. Μία ανάλυση ΦΚ πληθυσμού διαπίστωσε ότι η AST (8 έως 155 U/l), η ALT (5 έως 185 U/l) και η ήπια ηπατική δυσλειτουργία ($BIL \leq ULN$ και $AST > ULN$ ή $BIL 1$ έως $1,5 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη ΦΚ της αζακιτιδίνης. Οι επιδράσεις της μέτριας έως σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας ($BIL > 1,5 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST) στη ΦΚ της αζακιτιδίνης είναι άγνωστες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με καρκίνο, η ΦΚ της αζακιτιδίνης σε 6 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CLCr > 80$ ml/λεπτό) και 6 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CLCr < 30$ ml/λεπτό) συγκρίθηκαν μετά από ημερήσια υποδόρια χορήγηση δόσης (Ημέρες 1 έως 5) στα 75 mg/m²/ημέρα. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αύξησε την έκθεση στην αζακιτιδίνη κατά περίπου 70% μετά από εφάπαξ και 41% μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση. Αυτή η αύξηση στην έκθεση δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Μία ανάλυση ΦΚ πληθυσμού μετά από δόση 300 mg Onpureg διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ήπια ($CLCr: \geq 60$ έως < 90 ml/λεπτό), μέτρια ($CLCr: \geq 30$ έως < 60 ml/λεπτό) και σοβαρή ($CLCr: < 30$ ml/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία είχαν 19%, 25% και 38% αύξηση στην AUC της αζακιτιδίνης στο πλάσμα, αντίστοιχα. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στο Onpureg ήταν παρόμοια με εκείνη στην προαναφερθείσα κλινική μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας με την ενέσιμη αζακιτιδίνη (αύξηση ~40% στην AUC). Η έκθεση στην αζακιτιδίνη (AUC) είναι περίπου 75% χαμηλότερη μετά την από στόματος χορήγηση σε σχέση με την έκθεση που επιτεύχθηκε μετά από υποδόρια χορήγηση. Συνεπώς, μία αύξηση στην έκθεση κατά περίπου 40% μετά την από στόματος χορήγηση εξακολουθεί να θεωρείται ασφαλής και ανεκτή. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Onpureg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Φυλή/εθνοτική καταγωγή

Οι επιδράσεις της φυλής/εθνοτικής καταγωγής στη ΦΚ του Onpureg είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία μελέτη 14 ημερών σε σκύλους για την από στόματος τοξικότητα, παρουσιάστηκε θνητότητα στις δόσεις των 8 και 16 mg/m²/ημέρα. Η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 4 mg/m²/ημέρα. Σε 1 ή σε όλες τις δόσεις, παρατηρήθηκε πανκυτταροπενία συσχετιζόμενη με υποπλασία του μυελού των οστών, μείωση του λεμφοειδούς ιστού, διάταση αδένων/αυλού και νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε κρύπτες του βλεννογόνου του λεπτού και του παχέος εντέρου ή/και κενотоπίωση κεντρολοβιακών

ηπατοκυττάρων. Στην MTD, τα ευρήματα αυτά υποχώρησαν μερικώς ή πλήρως μετά από 3 εβδομάδες. Μετά από παρεντερικές χορηγήσεις της αζακιτιδίνης σε συγκρίσιμα εύρη δόσης, παρατηρήθηκαν θνητότητα και παρόμοιες τοξικότητες σε όργανα-στόχους σε τρωκτικά, σκύλους και πιθήκους. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με αζακιτιδίνη.

Σε κυτταρικά συστήματα βακτηρίων και θηλαστικών *in vitro*, η αζακιτιδίνη επάγει τόσο γονιδιακές μεταλλάξεις όσο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της αζακιτιδίνης αξιολογήθηκε σε ποντικούς και αρουραίους. Η αζακιτιδίνη προκάλεσε καρκίνους του αιμοποιητικού συστήματος σε θηλυκούς ποντικούς όταν χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά 3 φορές την εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση όγκων στο λεμφοδικτυωτό σύστημα, τον πνεύμονα, τον μαζικό αδένα και το δέρμα σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε αζακιτιδίνη ενδοπεριτοναϊκά για 50 εβδομάδες. Μία μελέτη ογκογονικότητας σε αρουραίους αποκάλυψε αυξημένη επίπτωση όγκων των όρχεων.

Μελέτες πρώιμης εμβρυοτοξικότητας σε ποντικούς αποκάλυψαν συχνότητα 44% ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου (αυξημένη απορρόφηση) μετά από εφάπαξ ενδοπεριτοναϊκή ένεση αζακιτιδίνης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Έχουν ανιχνευθεί αναπτυξιακές ανωμαλίες στον εγκέφαλο ποντικών στους οποίους χορηγήθηκε αζακιτιδίνη κατά ή πριν τη σύγκλιση της σκληράς υπερώας. Σε αρουραίους, η αζακιτιδίνη δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χορηγήθηκε πριν την εμφύτευση, αλλά ήταν σαφώς εμβρυοτοξική όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης συμπεριλάμβαναν: ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (εξεγκεφαλία/εγκεφαλοκλήλη), ανωμαλίες των άκρων (μικρομελία, στρεβλοποδία, συνδακτυλία, ολιγοδακτυλία) και άλλες (μικροφθαλμία, μικρογναθία, γαστροσχιστία, οίδημα και ανωμαλίες των πλευρών).

Η χορήγηση της αζακιτιδίνης σε αρσενικούς ποντικούς πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς ποντικούς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί θεραπεία οδήγησε σε μειωμένη γονιμότητα και απώλεια απογόνων κατά τη διάρκεια της επακόλουθης εμβρυϊκής και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Η χορήγηση της θεραπείας σε αρσενικούς αρουραίους οδήγησε σε μειωμένο βάρος των όρχεων και των επιδιδυμίδων, σε μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, σε μειωμένα ποσοστά κύησης, σε αύξηση των μη φυσιολογικών εμβρύων και σε αυξημένη απώλεια εμβρύων στα θηλυκά με τα οποία ζευγάρωσαν (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Μαννιτόλη (E421)

Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460, E551)

Επικάλυψη δισκίου Onureg 200 mg

Opadry II, ροζ χρώματος, που περιέχει:

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Λακτόζη μονοϋδρική

Πολυαιθυλενογλυκόλη/μακρογόλες (E1521)

Τριακετίνη (E1518)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επικάλυψη δισκίου Onureg 300 mg

Opadry II, καστανού χρώματος, που περιέχει:

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη/μακρογόλες (E1521)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες από νάιλον (OPA) / πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) / αλουμίνιο με αλουμινοφύλλο τύπου «push through» (που σχίζεται κατόπιν πίεσης για αφαίρεση δισκίου).

Συσκευασία των 7 ή 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Opureg είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Εάν κόνις από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα πρέπει να πλυθεί αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν η κόνις έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, η περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/21/1556/001
EU/1/21/1556/002

Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/21/1556/003

EU/1/21/1556/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αζακιτιδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αζακιτιδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

Μην κόβετε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή μασάτε τα δισκία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίπτετε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1556/001 (Συσκευασία των 7 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)
EU/1/21/1556/002 (Συσκευασία των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onureg 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αζακιτιδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αζακιτιδίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

Μην κόβετε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή μασάτε τα δισκία.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίπτετε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1556/003 (Συσκευασία των 7 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)
EU/1/21/1556/004 (Συσκευασία των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onureg 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onureg 200 mg δισκία
αζακτιδίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onureg 300 mg δισκία
αζακτιδίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Opureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Opureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αζακιτιδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Opureg και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opureg
3. Πώς να πάρετε το Opureg
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Opureg
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Opureg και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Opureg

Το Opureg είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιμεταβολίτες. Το Opureg περιέχει τη δραστική ουσία αζακιτιδίνη.

Ποια είναι η χρήση του Opureg

Το Opureg χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Πρόκειται για μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τον μυελό των οστών σας και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην παραγωγή φυσιολογικών κυττάρων του αίματος.

Το Opureg χρησιμοποιείται για να διατηρείται υπό έλεγχο η ασθένεια (σε ύφεση, δηλαδή όταν η ασθένεια είναι λιγότερο σοβαρή ή δεν είναι ενεργή).

Πώς λειτουργεί το Opureg

Το Opureg δρα εμποδίζοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η αζακιτιδίνη, η δραστική ουσία του Opureg, δρα μεταβάλλοντας τον τρόπο με τον οποίο το κύτταρο ενεργοποιεί και απενεργοποιεί τα γονίδια. Μειώνει επίσης την παραγωγή νέου γενετικού υλικού (RNA και DNA). Αυτές οι επιδράσεις θεωρείται ότι εμποδίζουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων στη λευχαιμία.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς δρα το Opureg ή γιατί σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opureg

Μην πάρετε το Opureg

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αζακιτιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εξετάσεις αίματος

Θα κάνετε εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Opureg και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Opureg για να ελέγχεται το εάν έχετε επαρκή αριθμό αιμοσφαιρίων και ότι το ήπαρ και οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο συχνά θα κάνετε εξετάσεις αίματος.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Opureg:

- μώλωπες ή αιμορραγία - αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλό αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια,
- πυρετός - αυτό μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη λόγω χαμηλών επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,
- διάρροια, εμετός ή ναυτία (τάση για εμετό).

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση ή να διακόψει προσωρινά ή να τερματίσει οριστικά τη θεραπεία με το Opureg. Ο γιατρός μπορεί να σας συνταγογραφήσει και άλλα φάρμακα για να σας βοηθήσει με την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων.

Παιδιά και έφηβοι

Το Opureg δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Opureg

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό απαιτείται επειδή το Opureg μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων άλλων φαρμάκων. Επίσης, κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Opureg.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί για όσο καιρό λαμβάνουν θεραπεία με το Opureg.

Κύηση

Μην πάρετε το Opureg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αντισύλληψη

Αν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για όσο καιρό παίρνετε το Opureg και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Opureg. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για όσο καιρό παίρνουν το Opureg και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Opureg.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης για σας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε για όσο καιρό παίρνετε το Opureg καθώς μπορεί να βλάψει το παιδί σας.

Γονιμότητα

Το Opureg μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να κάνετε παιδί. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν το χρησιμοποιήσετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων ή εργαλείων

Μπορεί να αισθανθείτε κούραση, αδυναμία ή να έχετε πρόβλημα συγκέντρωσης. Εάν σας συμβεί αυτό ή εάν εμφανίσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε και μη χειριστείτε μηχανήματα ή εργαλεία.

Το Opureg περιέχει λακτόζη

Το Opureg περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Opureg περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Opureg

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας στα 200 mg μία φορά την ημέρα.

Το Opureg χορηγείται σε κύκλους θεραπείας των 28 ημερών.

- Θα παίρνετε το Opureg κάθε ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών.
- Μετά, θα ακολουθεί μία περίοδος 14 ημερών χωρίς θεραπεία για το υπόλοιπο του κύκλου.

Ο γιατρός σας θα σας πει ποια δόση του Opureg να πάρετε. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει:

- να παρατείνει τη θεραπεία σας σε περισσότερες από 14 ημέρες σε κάθε κύκλο θεραπείας
- να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει προσωρινά τη θεραπεία
- να μειώσει τη θεραπεία σας σε 7 ημέρες.

Να λαμβάνετε το Opureg πάντα σύμφωνα με τη συνταγογράφηση από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει ένα φάρμακο που βοηθά να μειωθεί η ναυτία (τάση για εμετό) και ο εμετός. Το παίρνετε 30 λεπτά πριν από κάθε δισκίο Opureg, κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου κύκλου θεραπείας σας. Εάν χρειαστεί, ο γιατρός σας θα σας πει να το πάρετε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο

- Να παίρνετε το Opureg μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Για να είναι βέβαιο ότι θα πάρετε τη σωστή δόση, μη σπάτε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή μασάτε τα δισκία.
- Μπορείτε να λαμβάνετε το φάρμακο με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε ένα δισκίο, μην πάρετε και άλλη δόση την ίδια ημέρα. Αντίθετα, περιμένετε μέχρι την επόμενη ημέρα και πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση. Μην παίρνετε δύο δόσεις την ίδια ημέρα.

Εάν η σκόνη από ένα σπασμένο δισκίο έρθει σε επαφή με το δέρμα σας, πλύνετε αμέσως το δέρμα πολύ καλά με σαπούνι και νερό. Εάν η σκόνη μπει στα μάτια, τη μύτη ή το στόμα σας, ξεπλύνετε την περιοχή πολύ καλά με νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Opureg από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που πρέπει, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή πηγαίστε κατευθείαν σε ένα νοσοκομείο. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opureg

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opureg τη συνήθη ώρα, πάρτε τη συνηθισμένη σας δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε ή που αποβάλατε με τον εμετό.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Opureg

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Opureg, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Opureg:

- μώλωπες ή αιμορραγία - αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλό αριθμό των κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια,
- πυρετός - αυτό μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη λόγω χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,
- διάρροια, εμετός ή ναυτία (τάση για εμετό).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δυσκοιλιότητα
- πόνος στην κοιλιά σας
- λοιμώξεις της μύτης, των παραρρίνιων κόλπων και του λαιμού
- λοίμωξη των πνευμόνων
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- απώλεια της όρεξης
- πόνος που επηρεάζει διάφορα σημεία του σώματος - μπορεί να κυμαίνεται από οξύ πόνο έως έναν αμβλύ πόνο
- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- πόνος στη μέση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- γρίπη
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- αλλεργική ρινίτιδα
- άγχος
- απώλεια βάρους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε

επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Onureg

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onureg

- Η δραστική ουσία είναι η αζακιτιδίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει είτε 200 mg είτε 300 mg αζακιτιδίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), μαγνήσιο στεατικό (E572), μαννιτόλη (E421) και πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460, E551).
- Η επικάλυψη του δισκίου των 200 mg – Opadry II, ροζ χρώματος περιέχει: υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη/μακρογόλες (E1521), τριακετίνη (E1518) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172). Βλέπε παράγραφο 2 «Το Onureg περιέχει νάτριο».
- Η επικάλυψη του δισκίου των 300 mg – Opadry II, καστανού χρώματος περιέχει: υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), λακτόζη μονοϋδρική, πολυαιθυλενογλυκόλη/μακρογόλες (E1521), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172). Βλέπε παράγραφο 2 «Το Onureg περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Onureg και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Onureg 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ χρώματος και ωοειδούς σχήματος, με εντυπωμένο το «200» στη μία πλευρά και το «ONU» στην άλλη.

Τα Onureg 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφέ χρώματος και ωοειδούς σχήματος, με εντυπωμένο το «300» στη μία πλευρά και το «ONU» στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 7 είτε 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

Παρασκευαστής
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.