KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONUREG 300 mg film kaplı tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 300 mg azasitidin içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 5,42 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir tarafına “300”, diğer tarafına “ONU” basılı olan, kahverengi, oval, 19 x 9 mm, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ONUREG indüksiyon kemoterapisi ve sonrasında konsolidasyon tedavisi verilerek veya verilmeden CR (tam remisyon) veya CRi (kan sayımında tam olmayan düzelme ile birlikte olan tam remisyon) elde edilen ancak hematopoetik kök hücre nakli olmayı tercih etmeyen veya nakile uygun olmayan erişkin AML (akut miyeloid lösemi) hastalarının idame tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ONUREG tedavisi kemoterapi tıbbi ürünlerin kullanımında deneyimli bir doktorun denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Hastalar, ilk 2 tedavi döngüsü boyunca her bir ONUREG dozundan 30 dakika önce bir anti-emetik ile tedavi edilmelidir. Anti-emetik profilaksisi, bulantı veya kusma olmadığı takdirde 2 döngü sonra kesilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, günde bir kez oral olarak 300 mg azasitidindir. Tekrar eden her bir döngü, 14 günlük bir tedavi periyodunu takiben 14 günlük bir tedavisiz periyottan oluşur (28 günlük tedavi döngüsü).

ONUREG tedavisine, periferik kan veya kemik iliğindeki blast oranı %15’in üzerine çıkmadığı veya kabul edilemez toksisite gelişmediği sürece devam edilmelidir (bkz. hastalık nüksüne yönelik doz takvimi düzenleme rehberi).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ONUREG, maruziyet, doz ve tedavi takvimindeki farklılıklar nedeniyle enjektabl azasitidin yerine kullanılmamalıdır. Sağlık uzmanlarına tıbbi ürünün adı, dozu ve uygulama yolunu teyit etmeleri önerilmektedir.

Laboratuvar testleri
Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı yapılmalıdır. Ayrıca ilk 2 döngü boyunca iki haftada bir (56 gün), doz ayarlama sonrasında müteakip 2 döngü boyunca iki haftada bir ve sonrasında müteakip tedavi döngülerine başlanmadan önce ayda bir tam kan sayımı izlemesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

AML hastalık nüksüne yönelik doz takvimi düzenlemesi
Hastalık nüksü durumunda, periferik kan veya kemik iliğinde %5 ila %15 blast varken, klinik bir değerlendirmeye göre doz takviminin, tekrar eden 28 günlük döngünün 14 gününden 21 gününe uzatılması düşünülmelidir. Dozlama, 28 günlük periyotta 21 günü aşmamalıdır. ONUREG ya periferik kanda ya da kemik iliğinde %15'ten fazla blast gözlendiği takdirde veya doktorun kanaatine göre kesilmelidir.

Advers reaksiyonlara yönelik doz ayarlama
Hematolojik ve hematolojik olmayan advers reaksiyonlara yönelik doz düzenleme kılavuzları, klinik ve laboratuvar bulgularına göre önerilmektedir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Hematolojik ve hematolojik olmayan advers reaksiyonlara yönelik doz ayarlamaları

Kriterler*	**Önerilen eylem**
Derece 4 nötropeni veya Derece 3 ateşli nötropeni	İlk gerçekleşme • ONUREG'e ara verilir. Nötrofiller Derece 2 veya daha düşük dereceye düştüğünde tedavi döngüsüne aynı dozda devam edilir. • Klinik olarak endike olduğu şekilde, granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) gibi destek tedavisi kullanılır (bkz. Bölüm 4.4). Ardışık 2 döngüde gerçekleşme • ONUREG'e ara verilir. Nötrofiller Derece 2 veya daha düşük dereceye düştükten sonra tedavi döngüsüne 200 mg'lık azaltılmış bir dozda devam edilir. • Hasta, doz azaltma sonrasında toksisite yaşamaya devam ettiği takdirde, tedavi süresi 7 gün azaltılır. • Toksisite devam ettiği veya doz ve takvim azaltma sonrasında tekrar yaşandığı takdirde, ONUREG kesilir. • Klinik olarak endike olduğu şekilde, GCSF gibi destek tedavisi kullanılır (bkz. Bölüm 4.4).
Derece 4 trombositopeni veya Derece 3 kanamalı trombositopeni	İlk gerçekleşme • ONUREG'e ara verilir. Trombositler Derece 2 veya daha düşük dereceye düştüğünde tedavi döngüsüne aynı dozda devam edilir. Ardışık 2 döngüde gerçekleşme • ONUREG'e ara verilir. Trombositler Derece 2 veya daha düşük dereceye düştükten sonra tedavi döngüsüne 200 mg'lık azaltılmış bir dozda devam edilir. • Hasta, doz azaltma sonrasında toksisite yaşamaya devam ettiği takdirde, tedavi süresi 7 gün azaltılır. • Toksisite devam ettiği veya doz ve takvim azaltma sonrasında tekrar yaşandığı takdirde, ONUREG kesilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YlBy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Derece 3 veya daha yüksek bulantı, kusma veya diyare	• ONUREG'e ara verilir. Toksisite Derece 1 veya daha düşük dereceye azaltıldığında tedavi döngüsüne aynı dozda devam edilir. • Semptomların başlangıcında anti-emetik tedavi gibi destek tedavisi kullanılır ve diyare tedavi edilir (bkz. Bölüm 4.4). • Olay yeniden yaşanırsa, Derece 1 veya altına düşürülene kadar doza ara verilir ve doz, 200 mg'a azaltılır. • Hasta, doz azaltma sonrasında toksisite yaşamaya devam ettiği takdirde, tedavi süresi 7 gün azaltılır. • Toksisite devam ettiği veya doz ve takvim azaltma sonrasında tekrar yaşandığı takdirde, ONUREG kesilir.
Diğer Derece 3 veya daha yüksek, hematolojik olmayan olaylar	• ONUREG'e ara verilir ve yerel tavsiyelere göre tıbbi destek sağlanır. Toksisite Derece 1 veya daha düşük dereceye azaltıldığında tedavi döngüsüne aynı dozda devam edilir. • Toksisite yeniden yaşanırsa, Derece 1 veya altına düşürülene kadar ONUREG'e ara verilir ve doz, 200 mg'a azaltılır. • Hasta, doz azaltma sonrasında toksisite yaşamaya devam ettiği takdirde, tedavi süresi 7 gün azaltılır. • Toksisite devam ettiği veya doz ve takvim azaltma sonrasında tekrar yaşandığı takdirde, ONUREG kesilir.

* Derece 1 hafif, Derece 2 orta, Derece 3 şiddetli, Derece 4 hayatı tehdit edicidir. Toksisite dereceleri, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.3 (NCI-CTCAE v4.3) uyarıncadır.

Unutulan veya geciken dozlar
Bir ONUREG dozu unutulduğu veya olağan zamanında alınmadığı takdirde doz, aynı gün olabildiğince çabuk alınmalıdır. Sonra, müteakip programlı doz, ertesi gün normal zamanında alınmalıdır. Aynı gün iki doz alınmamalıdır.

Bir doz kusulursa, aynı gün bir doz daha alınmamalıdır. Bunun yerine ertesi gün normal doz uygulama zamanına geri dönülmelidir.

Uygulama şekli:
ONUREG, oral kullanıma yöneliktir.

ONUREG, yiyecekle veya yiyeceksiz alınabilir. Tabletler her gün yaklaşık aynı saatte bir bardak suyla bütün halde yutulmalıdır. Tabletler tükürülmemeli, ezilmemeli, çözülmemeli veya çiğnenmemelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
ONUREG hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara, başlangıç dozu ayarlanmadan uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği (total bilirubin (BIL) ≤ normalin üst limiti (ULN) ve aspartat aminotransferaz (AST) > ULN, veya BIL 1 ila 1,5 × ULN ve herhangi AST) olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).
Orta (BIL > 1,5 ila 3 × ULN) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (BIL > 3 × ULN) olan hastalar, advers reaksiyonlar için daha sık izlenmelidir ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Pediatrik popülasyon
ONUREG'in çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üzeri hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

ONUREG, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Laktasyonda (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite
ONUREG ile tedavi nötropeni, trombositopeni ve febril nötropeni ile ilişkilendirilebilmektedir (sıklıklar için bkz. Bölüm 4.8). Hematolojik toksisiteleri idare edebilmek amacıyla ONUREG için ara verme, azaltma veya kesme gerekebilir. Hastalara febril epizodları derhal bildirmeleri önerilmelidir. Düşük trombosit sayımları olan hastalara, kanamanın erken belirti veya semptomlarını bildirmeleri önerilmelidir. Hastaların karakteristikleri, tedavi yanıtı ve mevcut klinik kılavuzlara göre enfeksiyon/ateşin idaresine yönelik antibiyotikler ve/veya antipiretikler ve nötropeniye yönelik GCSF gibi destek tedavisi sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 1).

Gastrointestinal toksisite
Gastrointestinal toksisiteler, ONUREG ile tedavi edilen hastalarda görülen en sık advers reaksiyonlar olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara, ilk iki ONUREG tedavi döngüsü için profilaktik anti-emetik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Diyare, semptomların başlangıcında derhal tedavi edilmelidir. Gastrointestinal toksisitelerin idare edilmesi amacıyla ONUREG için ara verme, azaltma veya kesme gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkekler ve kadınlarda doğum kontrolü
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Erkekler, tedavi sırasında ve 3 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Yardımcı Maddeler:
ONUREG tabletler, laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ONUREG tablet başına 1mmolden (23mg) daha az sodyum ihtiva eder. Kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Azasitidin ile hiçbir resmi klinik ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Antagonistik, aditif veya sinerjistik farmakodinamik etki göz ardı edilemediği için diğer antineoplastik ajanlarla birlikte uygulama durumunda dikkatli olunması ve izleme yapılması önerilmektedir. Bu etkiler uygulama dozu, dizisi ve takvimine göre değişiklik gösterebilir.

ONUREG maruziyeti, bir proton pompası inhibitörüyle (omeprazol) birlikte uygulandığında minimal olarak etkilenmiştir. Dolayısıyla ONUREG, proton pompası inhibitörleri veya diğer pH modifiye edicilerle birlikte uygulandığında doz düzenlemesi gerekli değildir.

İnsan karaciğer fraksiyonlarında azasitidin ile yapılan bir *in vitro* çalışmada, azasitidinin sitokrom P450 izoformlarıyla (CYP) metabolize edilmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla CYP indükleyiciler veya inhibitörleriyle etkileşimlerin olası olmadığı kabul edilir (bkz. Bölüm 5.2).

Azasitidinin sitokrom P450 substratlarının metabolizması üzerindeki klinik olarak ilgili inhibe edici veya indükleyici etkileri muhtemel değildir (bkz. Bölüm 5.2). ONUREG, P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP), organik anyon taşıyıcıları (OAT) OAT1 ve OAT3, organik anyon taşıyıcı polipeptitleri (OATP) OATP1B1 ve OATP1B3 veya organik katyon taşıyıcısı (OCT) OCT2'nin substratlarıyla birlikte uygulandığında klinik olarak ilgili ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Azasitidin bir P-gp substratı olmadığından, P-gp indükleyicileri veya inhibitörleriyle etkileşime girmesi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvan çalışmaları sonuçlarına ve etki mekanizmasına göre ONUREG, doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve 6 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Erkeklere, tedavi alırken çocuk yapmamaları önerilmelidir ve erkekler, tedavi sırasında ve 3 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Gebelik dönemi
ONUREG'in hamile kadınlarda kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Fareler ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, üreme ve gelişim toksisitesine işaret etmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları sonuçlarına ve etki mekanizmasına göre ONUREG, hamilelik sırasında (açıkça gerekli olmadığı sürece özellikle ilk trimester sırasında) ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tedavinin avantajları, her bir vakada fetüse yönelik muhtemel riske karşı değerlendirilmelidir. Bir hasta veya partner ONUREG alırken hamile kaldığı takdirde hasta, fetüse ilişkin potansiyel risk hakkında bilgilendirilmelidir.
ONUREG ile tedavi sırasında ve son dozdan en az 6 ay sonra üreme potansiyeli olan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalarını önerin. ONUREG ile tedavi sırasında ve son dozdan en az 3 ay sonra, üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere etkili kontrasepsiyon kullanmalarını tavsiye edin.

Laktasyon dönemi
Azasitidin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuktaki potansiyel ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle emzirme, ONUREG tedavisi sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Azasitidinin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Hayvanlarda azasitidinin erkek fertilitesi üzerindeki advers etkileri gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hamile kalmak isteyen hastalara, ONUREG tedavisine başlanmadan önce üreme danışmanlığı veya yumurtalık ya da sperm dondurarak saklamayı düşünmeleri önerilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ONUREG, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahiptir. ONUREG kullanımında yorgunluk bildirilmiştir. Dolayısıyla araç veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti
En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%64,8), kusma (%59,7), diyare (%50,4), nötropeni (%44,5), yorgunluk/asteni (%44,1)[5], kabızlık (%38,6), trombositopeni (%33,5), karın ağrısı (%21,6)[4], solunum yolu enfeksiyonu (%17)[2], artralji (%13,6), iştah kaybı (%12,7), febril nötropeni (%11,9), sırt ağrısı (%11,9), lökopeni (%10,6), uzuvlarda ağrı (%10,6) ve pnömonidir (%10,2)[1].

Ciddi advers reaksiyonlar, ONUREG alan hastaların %16,1'inde gerçekleşmiştir. En yaygın ciddi advers reaksiyonlar febril nötropeni (%6,8) ve pnömonidir (%5,1)[1].

ONUREG'in bir advers reaksiyon nedeniyle tamamen kesilmesi, hastaların %6,8'inde meydana gelmiştir. Kalıcı kesilme gerektiren en yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%2,1), diyare (%1,7) ve kusmadır (%1,3).

Bir advers reaksiyon nedeniyle doza ara verme, ONUREG alan hastaların %36,4'ünde meydana gelmiştir. Doza ara verme gerektiren advers reaksiyonlar nötropeni (%19,9), trombositopeni (%8,5), bulantı (%5,5), diyare (%4,2), kusma (%3,8), pnömoni (%3,4)[1], lökopeni (%2,5), febril nötropeni (%2,1) ve karın ağrısıdır (%2,1)[4].

Bir advers reaksiyon periyodu nedeniyle doz azaltma, ONUREG alan hastaların %14'ünde meydana gelmiştir. Doz azaltma gerektiren advers reaksiyonlar nötropeni (%5,5), diyare (%3,4), trombositopeni (%1,7) ve bulantıdır (%1,7).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Advers reaksiyonların tablolu listesi

Aşağıda ONUREG ile yapılmış pivotal Faz 3 çalışmasında bildirilen AİR'lerin sıklık kategorisi verilmektedir. Toplam 236 hasta ONUREG almıştır. Medyan tedavi süresi ONUREG kolu için 11,6 ay olmuştur (aralık: 0,5 ila 74,3 ay).

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasında sunulmaktadır. Advers reaksiyonlar, gözlenen en yüksek sıklığa göre aşağıda sunulmaktadır.

ONUREG idame tedavisi alan AML hastalarındaki advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) [a]

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Pnömoni[1, 6], solunum yolu enfeksiyonu[2]
Yaygın: İnfluenza, idrar yolu enfeksiyonu[3], bronşit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni[6], febril nötropeni[6], lökopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Anksiyete

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı[4]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Artralji, sırt ağrısı, uzuvlarda ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk / asteni[5]

Araştırmalar
Yaygın: Kilo kaybı

[a] ONUREG kolunda hastaların en az %5'indeki ve plasebo koluna kıyasla en az %2 daha yüksek sıklığa sahip tüm AO'lar.
[1] Gruplandırılan terimler pnömoni, bronkopulmoner aspergilloz, akciğer enfeksiyonu, Pneumocystis jirovecii pnömonisi, atipik pnömoni, bakteriyel pnömoni ve fungal pnömoniyi içermektedir.
[2] Gruplandırılan terimler üst solunum yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve viral solunum yolu enfeksiyonunu içermektedir.
[3] Gruplandırılan terimler idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu, Escherichia idrar yolu enfeksiyonu ve sistiti içermektedir.
[4] Gruplandırılan terimler karın ağrısı, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi ve gastrointestinal ağrıyı içermektedir.
[5] Gruplandırılan terimler yorgunluk ve asteniyi içermektedir.
[6] En az birinin hayatı tehdit edici olduğu düşünülen advers reaksiyonlar (ölümle sonuçlandığı takdirde, ölüm vakalarına dahil edilir).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hematolojik toksisite
ONUREG ile tedavi edilen hastalarda yeni veya kötüleşen Derece 3 veya daha yüksek nötropeni (%41,1), trombositopeni (%22,5) veya febril nötropeni (%11,4) yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar olmuştur. Derece 3 veya Derece 4 nötropeni, trombositopeni veya febril nötropeninin ilk gerçekleşmesi, ONUREG alan hastaların sırasıyla %19,9, %10,6 ve %1,7'sinde ilk 2 döngü içinde gözlenmiştir. İzleme ve idare rehberliği için bkz. Bölüm 4.2.
Gastrointestinal toksisite
Gastrointestinal toksisiteler, ONUREG ile tedavi edilen hastalarda görülen en sık advers reaksiyonlar olmuştur. ONUREG ile tedavi edilen hastalarda bulantı (%64,8), kusma (%59,7) ve diyare (%50,4) bildirilmiştir. Derece 3 veya daha yüksek diyare, hastaların %5,1'inde gerçekleşmiş ve Derece 3 veya daha yüksek kusma ve bulantı, ONUREG ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3 ve %2,5'inde gözlenmiştir. Derece 3 veya Derece 4 bulantı, kusma veya diyarenin ilk gerçekleşmesi, ONUREG alan hastaların sırasıyla %1,7, %3 ve %1,3'ünde ilk 2 döngü içinde gözlenmiştir. İzleme ve idare rehberliği için bkz. Bölüm 4.2.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı halinde hasta uygun kan sayımlarıyla izlenmelidir ve yerel tavsiyelere göre, gerekli olduğunca destek tedavisi sağlanmalıdır. ONUREG doz aşımına yönelik bilinen spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, pirimidin analogları
ATC kodu: L01BC07

Etki mekanizması
Azasitidin, bir DNA metiltransferaz inhibe edici ve epigenetik modifiye edicidir. Azasitidin, hücresel alım ve nükleotit trifosfatlara enzimatik biyotransformasyon sonrasında DNA ve RNA'ya dahil olur. Azasitidinin AML hücrelerinin DNA'sına dahil olması, DNA metiltransferazlarının inhibisyonu ve DNA metilasyonunun indirgenmesi yoluyla epigenetik yolları modifiye etmiştir. Bu da tümör baskılanmasını, immün yollarını, hücre döngüsünü ve hücre farklılaşmasını düzenleyen genlerin yeniden ekspresyonu dahil gen ekspresyonunun alterasyonunu sağlamıştır. Azasitidinin AML hücrelerinin RNA'sına dahil olması, RNA metiltransferazı inhibe etmiş, RNA metilasyonunu indirgemiş, RNA stabilitesini azaltmış ve protein sentezini azaltmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Klinik etkililik ve güvenlilik

ONUREG'in etkililik ve güvenliliği, ONUREG'in AML hastalarında idame tedavisi olarak plaseboya kıyasla değerlendirildiği çift kör, randomize, paralel grup tasarımlı, çok merkezli, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışması olan QUAZAR AML-001'de (CC-486-AML-001) çalışılmıştır. Çalışmaya *de novo* AML, önceki miyelodisplastik sendromlarının (MDS) teşhisine sekonder AML veya kronik miyelomonositik lösemi (CMML) hastaları alınmıştır; hastalar 55 yaşında ve daha büyüktür, ilk tam remisyona (CR) veya tamamlanmamış kan sayımı iyileşmesi ile tam remisyon (CRi), konsolidasyon tedavili veya tedavisiz yoğun indüksiyon kemoterapisi sonrası 4 ay içinde (+/- 7 gün) erişmiştir. Hastalar randomizasyon zamanında HKHN için uygun değildir; bu hastalara bir nakil donörü olmayan veya HKHN ile ilerlemeyi tercih etmeyen hastalar dahil edilmiştir.

Her iki tedavi kolundaki hastalar, araştırmacı tarafından gerekli görüldükçe en iyi destek tedavisini almıştır. En iyi destek tedavisine alyuvar (RBC) nakilleri, trombosit nakilleri ile tedavi, eritropoiez stimüle edici ajan kullanımı, antibiyotik, antiviral ve/veya antifungal tedavi, GSCF, anti-emetik tedavi ve beslenme desteği dahildir ancak tedavi bunlarla sınırlı kalmamıştır.

Konsolidasyon tedavili veya tedavisiz yoğun indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra CR/CRi elde eden hastalara her bir 28 günlük döngünün 1. günü ila 14. gününde günde bir kez ONUREG 300 mg (N=236) veya plasebo (N=233) uygulanmıştır. Hastalık nüksü durumunda, (periferik kan veya kemik iliğinde %5 ila %15 blast) tıbbi kanaate göre, doz takvimi tekrar eden 28 günlük döngünün 21 gününe uzatılmıştır. Tedavi, hastalık ilerlemesine (periferik kan veya kemik iliğinde %15'ten fazla blast gözlenene) veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir.

Toplam 472 hasta ONUREG ve plasebo tedavi kolları arasında 1:1 randomize edilmiştir. AML hasta popülasyonuna yönelik başlangıç demografik ve hastalık karakteristikleri, Tablo 2'de gösterildiği üzere tedavi kolları arasında dengelenmiştir. Medyan tedavi süresi ONUREG kolu için 11,6 ayken (aralık: 0,5 ila 74,3 ay) plasebo kolu için 5,7 aydır (aralık: 0,7 ila 68,5 ay). ONUREG alan toplam 51 hasta (%21) ve plasebo alan toplam 40 hasta (%17) AML hastalık nüksü nedeniyle dozlarını, 21 gün boyunca günde bir kez 300 mg'a uzatmıştır.

Faz 3 çalışmasında tedavi alan 469 hastanın %61'i (285/469) 65 yaş ve üzeriyken %11'i (51/469) 75 yaş ve üzeridir. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında ONUREG'in güvenlilik ve etkililiği bakımından genel farklar gözlenmemiştir.

Tablo 2: CC-486-AML-001 çalışmasındaki temel demografi ve hastalıkla ilişkili özellikler

Parametre	**ONUREG (N = 238)**	**Plasebo (N = 234)**
Yaş (yıl)		
Medyan (min, maks)	68 (55, 86)	68 (55, 82)
Yaş kategorisi, n (%)		
<65 yaş	66 (27,7)	68 (29,1)
≥65 yaş ila <75 yaş	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 yaş	28 (11,8)	24 (10,3)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	118 (49,6)	127 (54,3)
Kadın	120 (50,4)	107 (45,7)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Parametre	ONUREG (N = 238)	Plasebo (N = 234)
Irk, n (%)		
Beyaz	216 (90,8)	197 (84,2)
Siyahi veya Afrika Kökenli Amerikalı	2 (0,8)	6 (2,6)
Asyalı	6 (2,5)	20 (8,5)
Diğer	12 (5)	11 (4,7)
Toplanmamış veya rapor edilmemiştir	2 (0,8)	0 (0)
ECOG performans durumu, 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)
Teşhis zamanındaki sitogenetik risk, n (%)		
Orta risk[1]	203 (85,3)	203 (86,6)
Kötü risk[2]	35 (14,7)	31 (13,2)
Başlangıç AML sınıflandırması, n (%)		
Nüks eden genetik anormallikleri olan AML	39 (16,4)	46 (19,7)
Miyelodisplazi ilişkili değişiklikleri olan AML	49 (20,6)	42 (17,9)
Miyeloid neoplazma ilişkili tedavi	2 (0,8)	0 (0)
Aksi belirtilmedikçe AML	148 (62,2)	145 (62)
Eksik	0 (0)	1 (0,4)
AML tipi, n (%)		
Primer (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekonder	25 (10,5)	18 (7,7)
Randomizasyon zamanındaki MRH durumu[3], n (%)		
Negatif	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitif	103 (43,3)	116 (49,6)
Eksik	2 (0,8)	7 (3)

AML=Akut miyelojen lösemi; MDS=Miyelodisplastik sendrom; CMML=Kronik miyelomonositik Lösemi; ECOG=Doğu kooperatif onkoloji grubu; CR=Morfolojik tam remisyon; CRi=Tamamlanmamış kan sayımı iyileşmesi ile morfolojik CR.

[1] Orta risk, +8, t(9;11) normal sitogenetik veya tanımlanmamış diğer olarak tanımlanmıştır.

[2] Kötü risk, kompleks (≥ 3 anormallik) olarak tanımlanmıştır: -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) veya t(9;22). Orta ve Kötü Risk kaynağı: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, AML'ye yönelik Onkolojide Klinik Uygulama Kılavuzları

[3] Kemik iliğindeki MRH durumu, tarama periyodunda akış sitometrik miktar tayiniyle %0,1'lik bir hassasiyet seviyesinde ölçülmüştür.

Çoğu hasta hem ONUREG (%78) hem plasebo (%82) tedavi kollarında indüksiyon tedavisinden sonra konsolidasyon tedavisi almıştır; her bir tedavi kolundaki bu hastaların %90'ından fazlası, indüksiyon tedavisinden sonra 1 veya 2 konsolidasyon tedavi döngüsü almıştır (Tablo 3).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 3: Çalışma CC-486-AML-001'deki konsolidasyon tedavisi

Parametre	**ONUREG (N=238)**	**Plasebo (N=234)**
İndüksiyon sonrası konsolidasyon tedavisi alan		
Evet, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Döngü, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Döngü, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Döngü, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Hayır, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Randomizasyon zamanındaki CR / CRi durumu		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21)	44 (18,8)
CR/CRi'de değil [a], n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Eksik, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR=Tam remisyon; CRi=Tamamlanmamış kan sayımı iyileşmesi ile morfolojik CR.
[a] Bu hastalar, %5'ten az blast başlangıç kemik iliğine ve hem <1 x 10^9 ANC hem <100 x 10^9 trombosite sahiptir.

ONUREG'in yetişkin AML hastalarındaki etkililiği, genel sağkalım (OS) ve nükssüz sağkalıma (RFS) göre belirlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: CC-486-AML-001 etkililik sonuçları (ITT Popülasyon)

Sonlanım Noktaları	**ONUREG (N=238)**	**Plasebo (N=234)**
Genel sağkalım		
OS olayları, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Medyan OS, ay (%95 GA)	24,7 (18,7 – 30,5)	14,8 (11,7 – 17,6)
Tehlike oranı (%95 GA) p-değeri	0,69 (0,55 – 0,86) 0,0009	
Nükssüz sağkalım		
Olaylar, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medyan RFS, ay (%95 GA)	10,2 (7,9 – 12,9)	4,8 (4,6 – 6,4)
Tehlike oranı (%95 GA) p-değeri	0,65 (0,52 – 0,81) 0,0001	
Nükse kadarki süre		
Nüks eden, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Nükse kadarki medyan süre, ay (%95 GA)	10,2 (8,3 – 13,4)	4,9 (4,6 – 6,4)
Tedavinin kesilmesine kadarki süre		
Tedavi kesilmesi, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Tedavinin kesilmesine kadarki medyan süre, ay (%95 GA)	11,4 (9,8 – 13,6)	6,1 (5,1 – 7,4)
Tedavi kesilmesi – hastalık nüksü, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

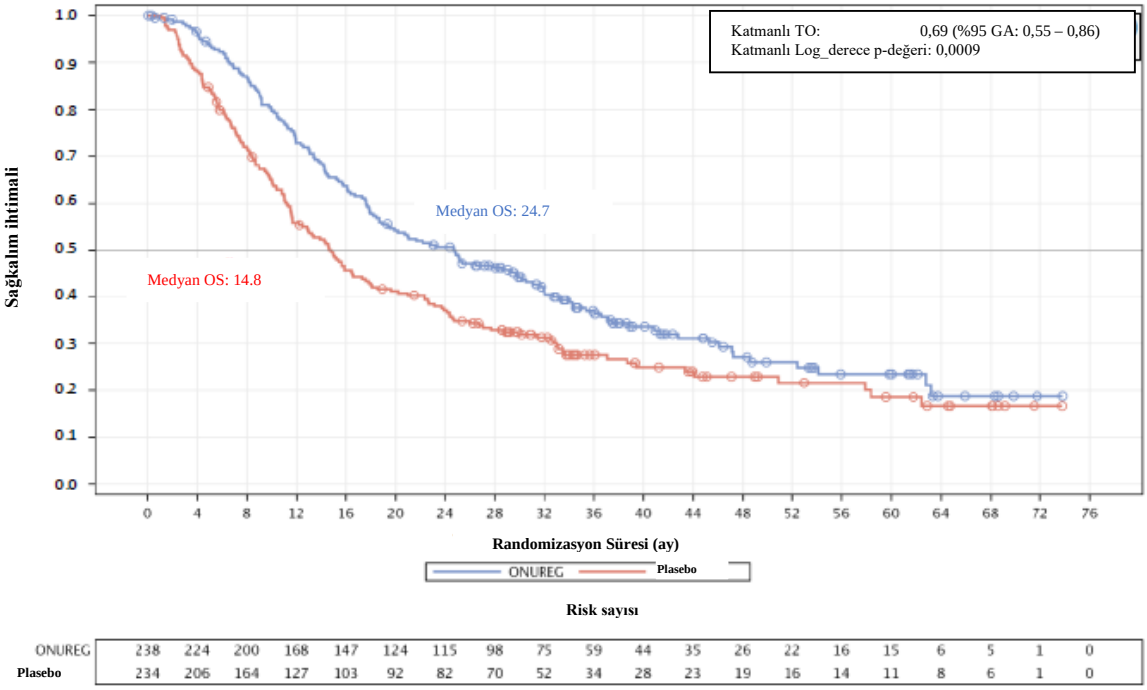
GA=Güven aralığı.

Önceden belirlenmiş alt grupların OS ve RFS analizler, başlangıç sitogenetik risk, alınan geçmiş konsolidasyon döngüsü sayısı ve CR/CRi durumu dahil olmak üzere demografik ve hastalıkla ilgili alt gruplar arasında ONUREG için tutarlı bir tedavi etkisini ortaya koymuştur.

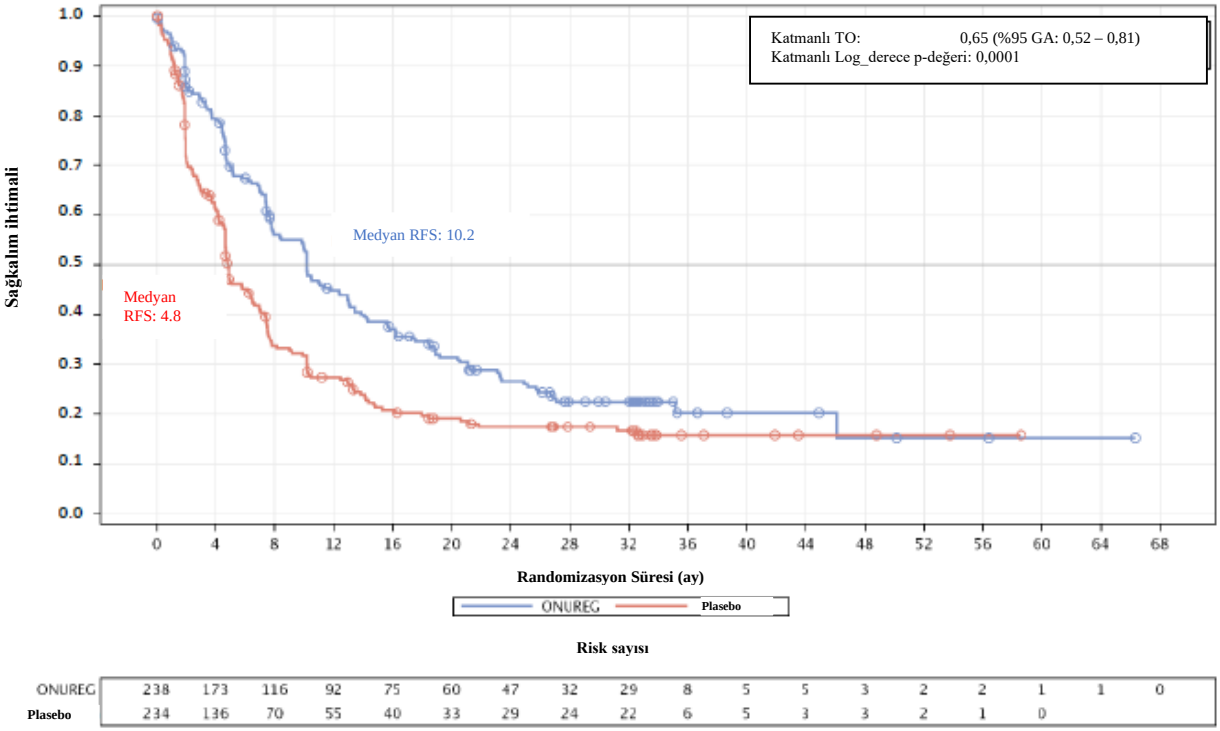
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWI5CZUxxXMOFLZW5CZ=xYIAORNRTRuEC Belge Takip Adresi: https://atis.titck.gov.tr/atis-web-ui/public/validate-sign

Kaplan-Meier eğrileri, OS (bkz. Şekil 1) ve RFS (bkz. Şekil 2) sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 1: Genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi: ONUREG'e karşı plasebo (ITT Popülasyon)



Şekil 2: Nükssüz sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi: ONUREG'e karşı plasebo (ITT Popülasyon)



Hastalık nüksü nedeniyle doz takvimi 300 mg'a 21 gün uzatılan hastalarda medyan OS (ONUREG için 22,8 ay ve plasebo için 14,6 ay) ve medyan RFS (ONUREG için 7,4 ay ve plasebo için 4,6 ay), genel çalışma sonuçlarıyla tutarlılık göstermiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ONUREG, hem minimal rezidüel hastalık (MRH) pozitif hem MRH negatif hastalarda OS için plaseboya kıyasla uygun bir tedavi etkisi sergilemiştir. OS için tedavi etkisi, MRH pozitif hastalarda (HR=0,69; %95 GA: 0,51, 0,93) MRH negatif hastalardakinden (HR=0,81; %95 GA: 0,59, 1,12) daha belirgin izlenmiştir.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL)
HRQoL, kronik hastalık tedavisi-yorgunluk ölçeğinin işlevsel değerlendirmesi (FACIT – yorgunluk ölçeği) ve Beş boyutlu, üç seviyeli (EQ-5D-3L) sağlık fayda endeksi ve görsel analog ölçeği (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların, benzer yaştaki genel popülasyonla genellikle karşılaştırılabilir olarak düşük seviyede yorgunluk yaşadığı ve iyi HRQoL seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Bu HRQoL seviyesi, ONUREG ile zaman içinde, başlangıca ve plaseboya kıyasla korunmuştur. Hem kesin kötüleşmeye kadarki süre hem klinik olarak anlamlı kötüleşme yaşayan hastaların oranı, ONUREG ve plasebo alan hastalar arasında benzer bulunmuştur. Genel olarak bulgular, HRQoL'nin, zaman içinde klinik olarak anlamlı kötüleşme olmaksızın ONUREG tedavisi ve plasebo kolları arasında benzer olduğunu göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:

Azasitidin absorbsiyonu, doz sonrası 1 saatlik medyan T_{maks} ile hızlı gerçekleşmiştir. Subkütan (SC) uygulamaya kıyasla ortalama oral biyoyararlanım, yaklaşık %11 olarak izlenmiştir.

Yiyecek etkisi:
Yiyeceğin ONUREG'e maruziyeti üzerindeki etkisi minimaldir. Dolayısıyla ONUREG, yiyecekle veya yiyeceksiz uygulanabilir.

Dağılım:
Oral uygulama sonrasında geometrik ortalama belirgin dağılım hacmi, 70 kg'lık bir kişi için 12,6 L/kg olarak hesaplanmıştır. Azasitidin plazma protein bağlanması, %6 ila %12 olarak gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:
İn vitro verilere göre azasitidin metabolizması, sitokrom P450 izoenzimleri (CYP) aracılık ettiği görülmez. Azasitidin, sitidin deaminaz aracılı spontan hidroliz ve deamidasyona uğrar.

Eliminasyon
Geometrik ortalama belirgin klirens, 1242 L/saat ve geometrik ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 0,5 saat olarak gözlenmiştir. 5 kanser hastasına ^{14}C azasitidin intravenöz olarak uygulandıktan sonra kümülatif üriner atılım, radyoaktif dozun %85'i oranında olmuştur. Fekal atılım, 3 günde uygulanan radyoaktivitenin %1'inden azını oluşturmuştur. Subkütan ^{14}C azasitidin uygulamasını takiben idrardaki ortalama radyoaktivite atılımı %50'de izlenmiştir. İdrarda geri kazanılan değişmemiş azasitidinin doza kıyasla miktarı, subkütan (SC) ya da oral uygulama sonrasında %2'den azdır. Fekal atılım, oral uygulama sonrasında ölçülmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Maruziyet, sistemik maruziyetteki doza orantılı artışlarla genellikle doğrusaldır; yüksek denekler arası değişkenlik gözlenmiştir. Bir 300 mg tek doz oral olarak uygulandıktan sonraki geometrik ortalama (varyasyon katsayısı [%CV]) C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 145,1 ng/mL (63,7) ve 241,6 ng sa/mL (64,5) olarak bulunmuştur. Önerilen doz rejimindeki çoklu doz, ilaç birikimine neden olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Irk/etnik köken:
Irk/etnik kökenin ONUREG FK'sı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Yaşlılar:
286 AML hastasına ait bir popülasyon farmakokinetiği (FK) analizinde yaş (46 ila 93 yaş) ONUREG FK'sını klinik olarak anlamlı etkilememiştir. Dolayısıyla hasta yaşından bağımsız olarak ONUREG için doz düzenlemesi gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:
Kanserli hastalarda, azasitidinin normal böbrek fonksiyonlu 6 hasta (CLcr >80 mL/dk) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 6 hastadaki (CLcr <30 mL/dk) FK'sı 75 mg/m^2/gün günde bir kez subkütan dozlama (1. ila 5. gün) sonrasında karşılaştırılmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği azasitidin maruziyetini, tek subkütan uygulama sonrasında yaklaşık %70 ve çoklu subkütan uygulamalar sonrasında %41 oranında artırmıştır. Maruziyetteki bu artış, advers olaylardaki bir artışla ilişkilendirilmemiştir.

300 mg ONUREG dozu sonrasındaki bir popülasyon FK analizinde hafif (CLcr: ≥ 60 ila < 90 mL/dk), orta (CLcr: ≥30 ila <60 mL/dk) ve şiddetli (CLcr: <30 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda, azasitidin plazma EAA değerinde sırasıyla %19, %25 ve %38 artışlar belirlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliğinin ONUREG üzerindeki etkisi, yukarıda bahsi geçen, enjektabl azasitidin ile yapılmış klinik böbrek yetmezliğiyle benzerlik göstermiştir (EAA'da yaklaşık %40 artış). Azasitidin maruziyeti (EAA) SC uygulama sonrasında elde edilen maruziyete kıyasla oral uygulama sonrasında yaklaşık %75 daha düşüktür ve dolayısıyla oral uygulama sonrasında maruziyetteki yaklaşık %40'lık bir artışın yine de güvenli ve tolere edilebilir olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ONUREG için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi çalışmalar yapılmamıştır. Azasitidin, sitidin deaminaz aracılı spontan hidroliz ve deamidasyona uğradığından karaciğer yetmezliğinin, FK'yı klinik olarak ilgili derecede etkilemesi muhtemel değildir. Bir popülasyon FK analizinde AST (8 ila 155 U/L), ALT (5 ila 185 U/L) ve hafif karaciğer yetmezliğinin (BIL ≤ ULN ve AST > ULN veya BIL 1 ila 1,5 × ULN ve herhangi AST) azasitidin FK'sı üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri olmadığı belirlenmiştir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliğinin azasitidin FK'sı üzerindeki etkileri (BIL > 1,5 × ULN ve herhangi AST) bilinmemektedir.

Farmakodinamik etkiler
Azasitidinin, kanda DNA küresel metilasyon indirgeme üzerindeki epigenetik düzenleyici etkisi, bir Faz 1/2 çalışmasından AML hastaları dahil miyeloid kanserlerde 28 günlük bir döngünün 14 veya 21 günü boyunca uygulanan günde bir kez 300 mg'lık uzatılmış maruziyeti

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ile sürdürülmüştür. Azasitidin plazma maruziyeti ve indirgemenin kanda küresel DNA metilasyonundaki farmakodinamik etkisi arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde yapılan 14 günlük bir oral toksisite çalışmasında, 8 ve 16 mg/m^2/gün dozlarda mortalite meydana gelmiştir. Maksimum tolere edilmiş doz (MTD), 4 mg/m^2/gün'dür. 1 veya tüm dozlarda kemik iliği hipoplazisiyle ilgili pansitopeni, lenfoit deplesyonu, bez/lümen dilasyonu ve ince ve kalın bağırsakların mukozal kriptilerinde tek hücre nekrozu ve/veya sentrilobüler hepatoselüler vakuolizasyon gözlenmiştir. MTD'de bu bulgular, 3 hafta sonra kısmen veya tamamen çözülmüştür. Karşılaştırılabilir doz aralıklarındaki parenteral azasitidin uygulamaları sonrasında kemirgenler, köpekler ve maymunlarda mortalite ve benzer hedef organ toksisiteleri gözlenmiştir. Azasitidin ile yapılan tekrar doz toksisite çalışmalarına ait klinik dışı veriler, insanlara yönelik özel herhangi bir tehlikeye işaret etmemiştir.

Azasitidin, *in vitro* bakteriyel ve memeli hücre sistemlerinde hem gen mutasyonlarını hem kromozomal bozuklukları indükler. Azasitidinin potansiyel karsinojenisitesi, fareler ve sıçanlarda değerlendirilmiştir. Azasitidin, 52 hafta boyunca haftada 3 kez intraperitoneal olarak uygulandığında, dişi farelerde hematopoetik sistemin tümörlerini indüklemiştir. 50 hafta boyunca intraperitoneal olarak uygulandığında azasitidin ile tedavi edilen farelerde lenforetiküler sistem, akciğer, meme bezi ve deride artan tümör insidansı görülmüştür. Sıçanlardaki bir tümörijenisite çalışması, artan testiküler tümör insidansına işaret etmiştir.

Farelerdeki erken embriyotoksisite çalışmalarında, organojenez sırasında tek bir intraperitoneal azasitidin enjeksiyonu sonrasında intraüter embriyonal ölümde (artan resorbsiyon) %44'lük bir sıklık gözlenmiştir. Sert damak kapanmasında veya öncesinde azasitidin verilen farelerde, beyinde gelişim anormallikleri tespit edilmiştir. Sıçanlarda, implantasyon öncesinde verildiğinde azasitidin, advers reaksiyonlara yol açmamıştır ama organojenez sırasında verildiğinde açıkça embriyotoksik olduğu görülmüştür. Sıçanlarda organojenez sırasında gözlenen fetal anormallikler şunlardır: Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri (eksensefali/ensefalosel), uzuv anomalileri (mikromelia, yumru ayak, sindaktili, oligodaktili) ve diğerleri (mikroftalmi, mikrognati, gastroşizis, ödem ve kaburga anormallikleri).

Azasitidinin, tedavi edilmemiş dişi sıçanlarla çiftleşme öncesinde erkek farelere uygulanması, azalan fertiliteye ve müteakip embriyonik ve postnatal gelişim sırasında yavru kaybına yol açmıştır. Erkek sıçanların tedavisi, testis ve epididimitlerde ağırlık kaybına, azalan sperm sayımına, çiftleşen dişilerde azalan hamilelik oranların, anormal embriyolarda bir artış ve artan embriyo kaybına yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.6).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Magnezyum stearat (E572)
Mannitol (E421)
Silisleşmiş mikrokristalin selüloz (E460, E551)

Kaplama içeriği
Opadry II kahverengi; şunları içerir:
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Polietilen glikol/makrogol (E1521)
Triasetin (E1518)
Demir oksit kırmızısı (E172)
Demir oksit sarısı (E172)
Demir oksit siyahı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Film kaplı tabletler, basmalı alüminyum folyosu olan naylon (OPA) / polivinil klorür (PVC) alüminyum blisterlerde ambalajlanır.

Ambalaj boyutu 7 veya 14 film kaplı tablettir.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmeyebilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ONUREG, sitotoksik bir tıbbi üründür. Film kaplı tabletlerden toz cilde toz temas ettiği takdirde cilt, sabun ve suyla derhal ve iyice yıkanmalıdır. Toz, mukus membranlarıyla temas ettiği takdirde bölge, suyla iyice durulanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer – İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496
e-mail: ruhsat@bms.com

8. RUHSAT NUMARASI

2024/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZmxXM0FyZW56ZmxXZ1AxRG83YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys