

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rendazvi 200 mg filmsko obložene tablete

Rendazvi 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rendazvi 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg azacitidina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,5 mg laktoze monohidrata.

Rendazvi 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg azacitidina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,25 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rendazvi 200 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta, dimenzij 17,2 mm × 7,7 mm, z vtisnjeno oznako »753« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Rendazvi 300 mg filmsko obložene tablete

Rjava, ovalna, filmsko obložena tableta, dimenzij 19,2 mm × 9,2 mm, z vtisnjeno oznako »754« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rendazvi je indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), ki so po indukcijskem zdravljenju s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli popolno remisijo (CR, complete remission) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne

slike (CRi, complete remission with incomplete blood count recovery) in ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC, angl. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), vključno s tistimi, ki so kandidati a se ne odločijo za presaditev krvotvornih matičnih celic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rendazvi mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami z uporabo kemoterapevtikov.

Prva dva cikla zdravljenja je treba bolnikom 30 minut pred vsakim odmerkom zdravila Rendazvi dati antiemetik. Antiemetično profilakso je mogoče po dveh ciklih opustiti, če bolniku ni bilo slabo in ni bruhal (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg azacitidina peroralno enkrat na dan. Vsak ponovljeni cikel sestavlja 14-dnevno obdobje zdravljenja, ki mu sledi 14-dnevno obdobje brez zdravljenja (28-dnevni cikel zdravljenja).

Zdravljenje z zdravilom Rendazvi je treba nadaljevati, dokler v periferni krvi ali kostnem mozgu ni opaziti več kot 15 % blastnih celic, ali do nesprejemljive toksičnosti (glejte navodila za prilagoditev režima odmerjanja pri ponovitvi bolezni).

Zaradi razlik v izpostavljenosti, odmerku in režimu zdravljenja se zdravila Rendazvi ne sme uporabljati izmenjaje z azacitidinom, ki se injicira. Zdravstvenim delavcem se priporoča, da preverijo ime zdravila, odmerek in način uporabe.

Laboratorijski testi

Pred uvedbo zdravljenja je treba pregledati celotno krvno sliko. Spremljanje celotne krvne slike se priporoča vsak drugi teden prva dva cikla (56 dni) ter naslednja dva cikla po prilagoditvi odmerka, nato pa mesečno pred začetkom vsakega naslednjega cikla zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev režima odmerjanja pri ponovitvi bolezni AML

V primeru ponovitve bolezni s 5 % do 15 % blastnih celic v periferni krvi ali kostnem mozgu, skupaj s klinično oceno, je treba razmisliti o podaljšanju režima odmerjanja s 14 na 21 dni v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Odmerjanje med nobenim od 28-dnevnih obdobj ne sme preseči 21 dni. Uporabo zdravila Rendazvi je treba ukiniti, če se v periferni krvi ali kostnem mozgu opazi več kot 15 % blastnih celic, ali po presoji zdravnika.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Smernice za prilagajanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov so priporočene na podlagi kliničnih in laboratorijskih izvidov (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov

Kriterij*	Priporočen ukrep
Nevtropenija 4. stopnje ali nevtropenija 3. stopnje z zvišano telesno temperaturo	<u>Pri prvem pojavu</u> • Prekinite uporabo zdravila Rendazvi. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se število nevtrofilcev vrne na 2. ali nižjo stopnjo. • Uporabite podporno oskrbo, na primer granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (GCSF, granulocyte colony stimulating factor), kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4). <u>Pri pojavu v 2 zaporednih ciklih</u> • Prekinite uporabo zdravila Rendazvi. Cikel zdravljenja nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 200 mg, ko se število nevtrofilcev vrne na 2. ali nižjo stopnjo. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, ukinite uporabo zdravila Rendazvi. • Uporabite podporno oskrbo, na primer GCSF, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).
Trombocitopenija 4. stopnje ali trombocitopenija 3. stopnje s krvavitvijo	<u>Pri prvem pojavu</u> • Prekinite uporabo zdravila Rendazvi. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se število trombocitov vrne na 2. ali nižjo stopnjo. <u>Pri pojavu v 2 zaporednih ciklih</u> • Prekinite uporabo zdravila Rendazvi. Cikel zdravljenja nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 200 mg, ko se število trombocitov vrne na 2. ali nižjo stopnjo. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, ukinite uporabo zdravila Rendazvi.
Navzea, bruhanje ali driska 3. ali višje stopnje	• Prekinite uporabo zdravila Rendazvi. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se toksičnost vrne na 1. ali nižjo stopnjo. • Uporablajte podporno oskrbo, kot je antiemetična terapija, drisko pa zdravite ob pojavu simptomov (glejte poglavje 4.4). • Če se dogodek ponovi, prekinite odmerjanje, dokler toksičnost ne pade na 1. ali nižjo stopnjo, in odmerek zmanjšajte na 200 mg. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, ukinite uporabo zdravila Rendazvi.

Drugi nehematološki dogodki 3. ali višje stopnje	• Zdravljenje z zdravilom Rendazvi prekinite in nudite medicinsko podporo v skladu z lokalnimi priporočili. Cikel zdravljenja nadaljujte z enakim odmerkom, ko se toksičnost vrne na 1. ali nižjo stopnjo. • Če se toksičnost ponovi, prekinite odmerjanje zdravila Rendazvi, dokler toksičnost ne pade na 1. ali nižjo stopnjo, in odmerek zmanjšajte na 200 mg. • Če pri bolniku tudi po zmanjšanju odmerka še vedno prihaja do toksičnosti, trajanje zdravljenja skrajšajte za 7 dni. • Če se toksičnost nadaljuje ali se ponovi po zmanjšanju odmerka in režima, ukinite uporabo zdravila Rendazvi.
---	--

* 1. stopnja je blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je resna, 4. stopnja je življenjsko ogrožujoča. Stopnje toksičnosti so v skladu s terminološko poenotenimi merili neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega inštituta za rak, različica 4.3 (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.3).

Izpuščeni ali zamujeni odmerki

Če bolnik odmerek zdravila Rendazvi izpusti ali ga ne vzame ob običajnem času, ga mora vzeti čim prej istega dne. Nato naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času naslednji dan. Na isti dan ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Če bolnik odmerek izbruhne, istega dne ne sme vzeti drugega odmerka. Namesto tega naj naslednji dan ob običajnem času vzame naslednji odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih, starih več kot 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Zdravilo Rendazvi se lahko daje bolnikom z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro brez prilagajanja začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (skupni bilirubin (BIL) $\leq$ zgornja meja normalne vrednosti (ZMN, angl. ULN, upper limit of normal) in aspartat aminotransferaza (AST) $>$ ZMN ali BIL 1 do $1,5 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Bolnike z zmerno (BIL $> 1,5$ do $3 \times$ ZMN) in hudo jetrno okvaro (BIL $> 3 \times$ ZMN) je treba pogosteje spremljati glede neželenih učinkov in ustrezno prilagajati odmerek (glejte preglednico 1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost azacitidina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Rendazvi se jemlje peroralno.

Zdravilo Rendazvi se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba vsak dan ob približno istem času pogoltniti cele s kozarcem vode. Tablet se ne sme deliti, drobiti, raztapljati ali žvečiti, saj gre za citotoksično zdravilo in se je potrebno izogibati stiku z jedrom tablete. (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost

Zdravljenje z azacitidinom je lahko povezano z nevtropenijo, trombocitopenijo in febrilno nevtropenijo (za pogostnosti glejte poglavje 4.8). Za obvladovanje hematoloških toksičnosti bo morda potrebna prekinitev jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve jemanja zdravila Rendazvi. Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati o primerih zvišane telesne temperature. Bolnikom z nizkim številom trombocitov je treba svetovati, naj poročajo o zgodnjih znakih ali simptomih krvavitve. Za zdravljenje okužbe/zvišane telesne temperature je treba zagotoviti podporno oskrbo, kot so antibiotiki in/ali antipiretiki, ter GCSF za nevtropenijo, glede na značilnosti posameznega bolnika, odziv na zdravljenje in skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralni azacitidin, so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanega tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije se lahko konča s smrtnim izidom, simptomi in klinični znaki pa vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro povečevanje telesne mase, plevralne izlive, perikardne izlive, hipotenzijo in motnje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov, ki kažejo na sindrom diferenciacije, je treba razmisliti o zdravljenju z velikimi odmerki intravenskih kortikosteroidov in hemodinamskem spremljanju. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja s peroralnim azacitidinom, dokler simptomi ne izzvenijo, ob morebitnem nadaljevanju zdravljenja pa se svetuje previdnost.

Toksičnost za prebavila

Toksičnosti za prebavila so bili najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba prva dva cikla zdravljenja z zdravilom Rendazvi dati profilaktično antiemetično terapijo (glejte poglavje 4.2). Drisko je treba zdraviti takoj ob pojavu simptomov. Za obvladovanje toksičnosti na prebavila bo morda potrebna prekinitev jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve jemanja zdravila Rendazvi (glejte poglavje 4.2).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju. Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 3 mesece po zdravljenju (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

Tablete zdravila Rendazvi vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z azacitidinom niso izvedli.

V primeru sočasne uporabe z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe sta priporočljiva previdnost in spremljanje, ker antagonističnega, aditivnega ali sinergističnega farmakodinamičnega učinka ni mogoče izključiti. Ti učinki so lahko odvisni od odmerka, zaporedja in režima dajanja zdravil.

Sočasno dajanje zaviralcev protonске črpalke (omeprazol) je imelo minimalen vpliv na izpostavljenost azacitidinu. Če se zdravilo Rendazvi daje sočasno z zaviralci protonске črpalke ali drugimi zdravili, ki spreminjajo vrednost pH, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Študija azacitidina *in vitro* z delci človeških jeter je pokazala, da izooblike citokroma P450 (CYP) azacitidina niso presnovile. Zato so interakcije z induktorji ali zaviralci CYP malo verjetne (glejte poglavje 5.2).

Klinično pomembni zaviralni ali spodbujevalni učinki azacitidina na presnovo substratov citokroma P450 niso verjetni (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi azacitidina s substrati P-glikoproteina (P-gp), proteini odpornosti za raka dojke (BCRP, breast cancer resistance protein), organskimi anionskimi prenašalci (OAT) OAT1 in OAT3, organskimi anionskimi transportnimi polipeptidi (OATP) OATP1B1 in OATP1B3 ali transporterjem organskega kationa (OCT) OCT2 ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med zdravili.

Azacitidin ni substrat P-gp, zato se medsebojno delovanje z induktorji ali zaviralci P-gp ne pričakuje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju. Moške je treba opozoriti, da naj v času prejemanja zdravila ne zaplodijo otroka in da morajo med zdravljenjem in 3 mesece po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi azacitidina pri nosečnicah. Študije na miših in podganah so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Na podlagi rezultatov študij na živalih in njegovega mehanizma delovanja se uporaba azacitidina med nosečnostjo (zlasti v prvem trimesečju, razen če je to nujno potrebno) in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne priporoča. V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati prednosti zdravljenja glede na možna tveganja za plod. Če bolnica ali partnerica bolnika v času jemanja zdravila Rendazvi zanosi, jo je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se azacitidin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih hudih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z zdravilom Rendazvi kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu azacitidina na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so dokumentirali neželene učinke pri uporabi azacitidina na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3). Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, naj se posvetujejo s strokovnjaki za reprodukcijo in naj pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rendazvi zamrznejo jajčece ali spermo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rendazvi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi azacitidina so poročali o utrujenosti. Zato se pri vožnji ali upravljanju strojev svetuje previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so navzea (64,8 %), bruhanje (59,7 %), driska (50,4 %), nevtropenija (44,5 %), utrujenost/astenija (44,1 %)⁵, zaprtje (38,6 %), trombocitopenija (33,5 %), bolečine v trebuhu (21,6 %)⁴, okužbe dihal (17 %)², artralgijska (13,6 %), zmanjšan apetit (12,7 %), febrilna nevtropenija (11,9 %), bolečine v križu (11,9 %), levkopenija (10,6 %), bolečine v okončinah (10,6 %) in pljučnica (10,2 %)¹.

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 16,1 % bolnikov, ki so dobivali azacitidin. Najpogostejša resna neželena učinka sta bila febrilna nevtropenija (6,8 %) in pljučnica (5,1 %)¹.

Do dokončne ukinitve zdravljenja z azacitidinom zaradi neželenega učinka je prišlo pri 6,8 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje dokončno ukiniti, so bili navzea (2,1 %), driska (1,7 %) in bruhanje (1,3 %).

Do prekinitve odmerjanja zaradi neželenega učinka je prišlo pri 36,4 % bolnikov, ki so prejeli azacitidin. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti, so vključevali nevtropenijo (19,9 %), trombocitopenijo (8,5 %), navzeo (5,5 %), drisko (4,2 %), bruhanje (3,8 %), pljučnico (3,4 %)¹, levkopenijo (2,5 %), febrilno nevtropenijo (2,1 %) in bolečine v trebuhu (2,1 %)⁴.

Do potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi obdobja neželenega učinka je prišlo pri 14 % bolnikov, ki so prejeli azacitidin. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba odmerek zmanjšati, so vključevali nevtropenijo (5,5 %), drisko (3,4 %), trombocitopenijo (1,7 %) in navzeo (1,7 %).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so predstavljene kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji z azacitidinom in med uporabo v obdobju trženja. V ključni študiji faze III je azacitidin prejelo skupaj 236 bolnikov. V skupini z azacitidinom je bila mediana trajanja zdravljenja 11,6 mesecev (razpon: od 0,5 do 74,3 mesecev).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so predstavljeni v spodnji preglednici glede na najvišjo opaženo pogostnost.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih z AML, ki so dobivali vzdrževalno zdravljenje z azacitidinom

Organski sistem	Vse stopnje ^a pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Zelo pogosti</u> pljučnica ^{1,6} , okužbe dihal ² <u>Pogosti</u> gripa, okužbe sečil ³ , bronhitis, rinitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>Neznana pogostnost</u> sindrom diferenciacije
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti</u> nevtropenija, trombocitopenija ⁶ , febrilna nevtropenija ⁶ , levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	<u>Zelo pogosti</u> zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<u>Pogosti</u> anksioznost
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu ⁴
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Zelo pogosti</u> artralgija, bolečine v križu, bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> utrujenost/astenija ⁵
Preiskave	<u>Pogosti</u> zmanjšanje telesne mase

^a Vsi neželeni učinki z najmanj 5,0 % bolnikov v skupini z azacitidinom in vsaj 2,0 % večjo pogostnostjo kot v skupini s placebom.

¹ Skupinski izraz vključuje pljučnico, bronhopulmonalno aspergilozo, okužbo pljuč, pljučnico *Pneumocystis jirovecii*, atipično pljučnico, bakterijsko pljučnico in glivično pljučnico.

² Skupinski izraz vključuje okužbo zgornjih dihal, okužbo dihal in virusno okužbo dihal.

³ Skupinski izraz vključuje okužbo sečil, bakterijsko okužbo sečil, okužbo sečil z *Escherichio* in cistitis.

⁴ Skupinski izraz vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in bolečine v prebavilih.

⁵ Skupinski izraz vključuje utrujenost in astenijo.

⁶ Neželeni učinki, pri katerih se je vsaj eden štel za življenje ogrožajočega (če je bil izid učinka smrt, je bil vključen v smrtno primere).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološka toksičnost

Nova ali poslabšana nevtropenija 3. ali višje stopnje (41,1 %), trombocitopenija (22,5 %) ali febrilna nevtropenija (11,4 %) so bili neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom. Prvi pojav nevtropenije, trombocitopenije oziroma febrilne nevtropenije 3. ali 4. stopnje se

je pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, pojavil v prvih dveh ciklih pri 19,9 %, 10,6% oziroma 1,7 % bolnikov. Za spremljanje in navodila glede obvladovanja glejte poglavje 4.2.

Toksičnost za prebavila

Toksičnosti za prebavila so najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom. Pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, so poročali o navzei (64,8 %), bruhanju (59,7 %) in driski (50,4 %). Driska 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 5,1 % bolnikov, bruhanje oz. navzea 3. ali višje stopnje pa pri 3,0 % oziroma 2,5 % bolnikov, zdravljenih z azacitidinom. Prvi pojav navzee, bruhanja oz. driske 3. ali 4. stopnje pri bolnikih, zdravljenih z azacitidinom, se je pojavil v prvih dveh ciklih pri 1,7 %, 3,0 % oziroma 1,3 % bolnikov. Za spremljanje in navodila glede obvladovanja glejte poglavje 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati z ustreznimi pregledi krvne slike in po potrebi zagotoviti podporno zdravljenje v skladu z lokalnimi priporočili. Posebnega antidota za prevelik odmerek azacitidina ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidinskih baz; oznaka ATC: L01BC07

Mehanizem delovanja

Azacitidin je zaviralec DNK metiltransferaze in epigenetski modifikator. Po celičnem privzemu in encimski biotransformaciji v nukleotidne trifosfate se azacitidin vključi v DNK in RNK. Vključitev azacitidina v DNK AML celic modificira epigenetske poti z zaviranjem metiltransferaz DNK in zmanjšanjem metilacije DNK. To povzroči spremembo genske izraženosti, vključno s ponovno izraženostjo genov, ki uravnavajo supresijo tumorja, imunske poti, celični cikel in celično diferenciacijo. Vključitev azacitidina v RNK AML celic zavre metiltransferazo RNK, zmanjša metilacijo RNK, zmanjša stabilnost RNK in zmanjša beljakovinsko sintezo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost azacitidina so preučevali v multicentrični, s placebom primerjani študiji faze III QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) z dvojno slepo randomiziranimi, vzporednimi skupinami, v katerih so pri bolnikih z AML kot vzdrževalno zdravljenje ocenjevali azacitidin v primerjavi s placebom.

Vključeni so bili bolniki z novonastalo AML, sekundarno AML po predhodni diagnozi mielodisplastičnih sindromov (MDS) ali s kronično mielomonocitno levkemijo (CMML); bolniki so bili stari ≥ 55 let in so v 4 mesecih (+/- 7 dni) po intenzivni indukcijski kemoterapiji s konsolidacijskim zdravljenjem ali brez njega dosegli prvo popolno remisijo (CR) ali popolno remisijo z nepopolnim okrevanjem krvne slike (CRi). Bolniki v času randomizacije niso bili primerni za PKMC, kar je vključevalo bolnike, ki niso imeli darovalca za presaditev, in tiste, ki se niso odločili za PKMC.

Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so bili deležni najboljše podporne oskrbe, kot je preiskovalec ocenil za potrebno. Najboljša podpora oskrba je med drugim vključevala zdravljenje s transfuzijami eritrocitov, transfuzijami trombocitov, uporabo učinkovin za spodbujanje eritropoeze, antibiotično, protivirusno in/ali protiglivično zdravljenje, GCSF, antiemetično terapijo in prehransko podporo.

Bolnikom, ki so dosegli CR/CRi po zaključku intenzivnega indukcijskega zdravljenja s konsolidacijo ali brez nje, so dajali azacitidin 300 mg (N = 236) ali placebo (N = 233) enkrat na dan od 1. do 14. dneva vsakega 28-dnevnega cikla. V primeru ponovitve bolezni (5 % do 15 % blastnih celic v periferni krvi ali kostnem mozgu) so režim odmerjanja v ponovljenih 28-dnevnih ciklih zdravljenja po zdravniški presoji podaljšali na 21 dni. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (v periferni krvi ali kostnem mozgu so opazili več kot 15 % blastnih celic) ali do nesprejemljive toksičnosti.

Skupno je bilo 472 bolnikov randomiziranih v razmerju 1 : 1 v skupini, ki sta prejemale azacitidin oziroma placebo. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni za populacijo bolnikov z AML so bile uravnotežene med skupinami zdravljenja, kot je prikazano v preglednici 3. Mediana trajanja zdravljenja je bila 11,6 mesecev (razpon: od 0,5 do 74,3 mesecev) za skupino z azacitidinom v primerjavi s 5,7 mesecev (razpon: od 0,7 do 68,5 mesecev) za skupino s placebom. Skupaj 51 bolnikov (21 %), ki so prejemale azacitidin, in 40 bolnikov (17 %), ki so prejemale placebo, je imelo režim odmerjanja podaljšan na 300 mg na dan za 21 dni zaradi ponovitve AML.

Od 469 bolnikov v študiji faze III, ki so prejemale zdravljenje, jih je bilo 61 % (285/469) starih 65 let ali več, 11 % (51/469) pa 75 let ali več. Splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti azacitidina med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili.

Preglednica 3: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti v študiji CC-486-AML-001

Parameter	azacitidin (N=238)	placebo (N=234)
Starost (v letih)		
mediana (min, maks)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
starostna kategorija, n (%)		
< 65 let	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 let do < 75 let	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 let	28 (11,8)	24 (10,3)
Spol, n (%)		
moški	118 (49,6)	127 (54,3)
ženske	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
belci	216 (90,8)	197 (84,2)

Parameter	azacitidin (N=238)	placebo (N=234)
črnci ali Afroameričani	2 (0,8)	6 (2,6)
Azijci	6 (2,5)	20 (8,5)
drugi	12 (5,0)	11 (4,7)
ni zbrano ali poročano	2 (0,8)	0 (0)
Status zmogljivosti po 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)
Status citogenetskega tveganja ob diagnozi, n (%)		
srednje ugoden prognostičen obet ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
slab prognostičen obet ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Začetna razvrstitev AML, n (%)		
AML s ponavljajočimi se genetskimi nenormalnostmi	39 (16,4)	46 (19,7)
AML s spremembami, povezanimi z mielodisplazijo	49 (20,6)	42 (17,9)
mieloidne novotvorbe zaradi zdravljenja	2 (0,8)	0 (0)
AML, ki ni drugače opredeljena	148 (62,2)	145 (62,0)
podatka ni bilo	0 (0)	1 (0,4)
Vrsta AML, n (%)		
primarna (novonastala, <i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
sekundarna	25 (10,5)	18 (7,7)
Status MRD ob randomizaciji³, n (%)		
negativen	133 (55,9)	111 (47,4)
pozitiven	103 (43,3)	116 (49,6)
podatka ni bilo	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akutna mieloična levkemija, MDS = mielodisplastični sindrom, CMML = kronična mielomonocitna levkemija, ECOG = Vzhodna skupina za sodelovanje v onkologiji (Eastern cooperative oncology group), CR = morfološka popolna remisija, CRi = morfološka popolna remisija z nepopolnim okrevanjem krvne slike

¹ Vmesno tveganje je bilo opredeljeno kot običajna citogenetika +8, t(9;11) ali druga nedefinirana.

² Slab prognostičen obet je bil opredeljen kot kompleksen (≥ 3 abnormalnosti): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - ne t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); ali t(9;22). Vir za srednje ugoden in slab prognostičen obet: izčrpne nacionalne smernice za klinično prakso raka v onkologiji za AML (National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML).

³ Status MRD v kostnem mozgu so izmerili v obdobju presejanja s pretočno citometrijo z ravno občutljivostjo 0,1 %.

Večina bolnikov je prejela konsolidacijsko zdravljenje po indukcijskem zdravljenju tako v skupini, zdravljeni z azacitidinom (78 %), kot v skupini s placebom (82 %); več kot 90 % teh bolnikov v vsaki skupini zdravljenja je prejelo 1 ali 2 cikla konsolidacijskega zdravljenja po indukcijskem zdravljenju (preglednica 4).

Preglednica 4: Konsolidacijsko zdravljenje v študiji CC-486-AML-001

Parameter	azacitidin (N = 238)	placebo (N = 234)
Prejeli konsolidacijsko zdravljenje po indukciji		
da, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1. cikel, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2. cikla, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3. cikle, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Status CR/CRi ob randomizaciji		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
ni v CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
manjkajoči podatek, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = popolna remisija; CRi = morfološka popolna remisija z nepopolnim okrevanjem krvne slike.

^a Ti bolniki so imeli ob izhodišču kostni mozeg z manj kot 5 % blastnih celic in obe vrednosti ANC < 1 × 10⁹ in trombocitov < 100 × 10⁹.

Učinkovitost azacitidina pri odraslih bolnikih z AML je bila ugotovljena na podlagi celokupnega preživetja (OS, overall survival) in preživetja brez ponovitve bolezni (RFS, relapse-free survival).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti CC-486-AML-001 (populacija z namenom zdravljenja (ITT, intent-to-treat))

Opazovani dogodki	azacitidin (N = 238)	placebo (N = 234)
Celokupno preživetje (OS, overall survival)		
dogodek OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
mediana OS, meseci (95-% IZ)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
razmerje tveganja (95-% IZ) p-vrednost	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Preživetje brez ponovitve bolezni (RFS, relapse-free survival)		
dogodki, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
mediana RFS, meseci (95-% IZ)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
razmerje tveganja (95-% IZ) p-vrednost	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Čas do ponovitve		
ponovitev, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
mediana časa do ponovitve, meseci (95-% IZ)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Čas do prekinitve zdravljenja		

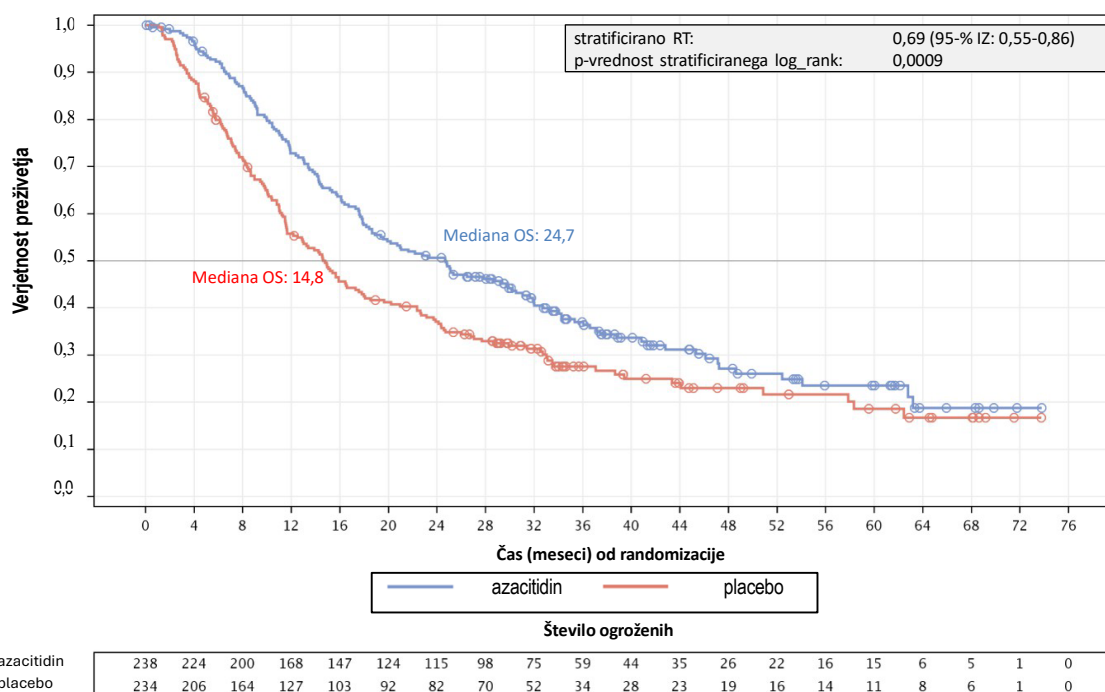
prekinitev zdravljenja, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
mediana časa do prekinitve zdravljenja, meseci (95-% IZ)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
prekinitev zdravljenja – ponovitev bolezni, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IZ = interval zaupanja.

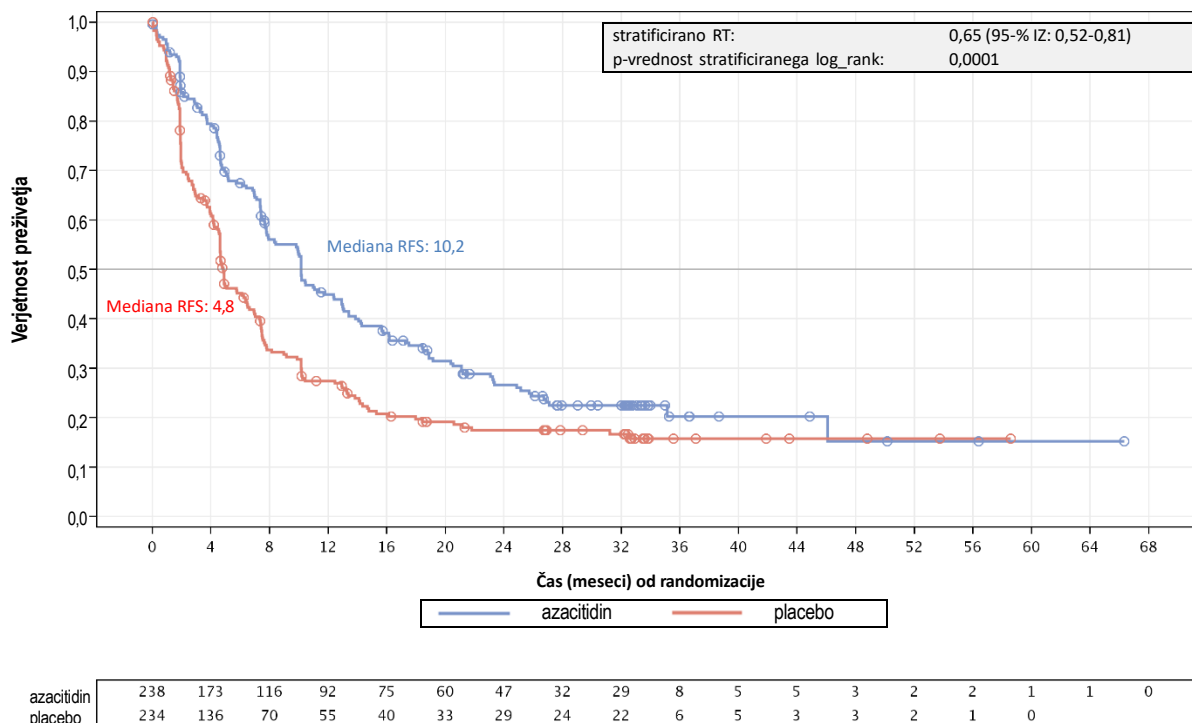
Vnaprej določene analize podskupin OS in RFS so pokazale dosleden učinek zdravljenja z azacitidinom v demografskih in z boleznijo povezanih podskupinah, vključno z izhodiščnim citogenetskim tveganjem, številom prejetih predhodnih konsolidacijskih ciklov in statusom CR/CRi.

Kaplan-Meierjeve krivulje prikazujejo rezultate OS (glejte sliko 1) in RFS (glejte sliko 2).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje: azacitidin v primerjavi s placebom (populacija ITT)



Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez ponovitve bolezni: azacitidin v primerjavi s placebom (populacija ITT)



Pri bolnikih s podaljšanim režimom odmerjanja na 300 mg za 21 dni zaradi ponovitve bolezni sta bili mediana OS (22,8 mesecev za azacitidin in 14,6 mesecev za placebo) in mediana RFS (7,4 mesecev za azacitidin in 4,6 mesecev za placebo) primerljivi s splošnimi rezultati študije.

Azacitidin je imel ugoden učinek zdravljenja na OS v primerjavi s placebom pri bolnikih, pozitivnih in negativnih na minimalno rezidualno bolezen (MRD, minimal residual disease). Učinek zdravljenja na OS je bil bolj izrazit pri bolnikih, pozitivnih na MRD (razmerje tveganja (RT, angl. HR, hazard ratio) = 0,69; 95-% IZ: 0,51; 0,93), kot pri bolnikih, negativnih na MRD (RT = 0,81; 95-% IZ: 0,59; 1,12).

Z zdravjem povezana kakovost življenja (HRQoL, Health related quality of life)

HRQoL so ocenili z uporabo lestvice FACIT-utrujenost (Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale), kazalnika koristnosti zdravja s petimi dimenzijami in tremi ravni (EQ-5D-3L, Five dimensions three levels) ter vizualne analogne lestvice (VAS, visual analogue scale). Ob izhodišču so imeli bolniki nizko stopnjo utrujenosti in dobro raven HRQoL, ki sta bili na splošno primerljivi s stopnjo splošne populacije podobne starosti. Ta raven HRQoL se je tekom časa uporabe azacitidina ohranila tako v primerjavi z izhodiščem kot tudi s placebom. Ugotovljeno je bilo, da sta bila čas do dokončnega poslabšanja in delež bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem podobna med bolniki, ki so prejeli azacitidin ali placebo. Ugotovitve na splošno kažejo, da je bila raven HRQoL podobna med skupino, ki je prejela zdravljenje z azacitidinom, in skupino, ki je prejela placebo, brez klinično pomembnega poslabšanja tekom časa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Izpostavljenost je bila praviloma linearna s povečanjem sistemske izpostavljenosti, sorazmernim z odmerkom; opazili so visoko variabilnost med posameznimi preiskovanci. Geometrična srednja vrednost (koeficient variacije [% CV]) $C_{\max}$ oz. AUC po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 300 mg je bila 145,1 ng/ml (63,7) oz. 241,6 ng h/ml (64,5). Večkratno odmerjanje pri priporočenem režimu odmerjanja ni povzročilo akumulacije zdravila. Absorpcija azacitidina je bila hitra z mediano $T_{\max}$ 1 uro po odmerku. Povprečna peroralna biološka uporabnost glede na subkutano dajanje je bila približno 11 %.

Učinek hrane

Vpliv hrane na izpostavljenost azacitidinu je bil minimalen. Zdravilo Rendazvi se zato lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Po peroralnem dajanju je bila geometrična srednja vrednost navideznega volumna porazdelitve 12,6 l/kg za osebo s telesno maso 70 kg. Vezava azacitidina na beljakovine v plazmi je bila 6 % do 12 %.

Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da pri presnovi azacitidina ne sodelujejo izoenzimi citokroma P450 (CYP). Azacitidin je predmet spontane hidrolize in deaminacije, pri kateri sodeluje citidin deaminaza.

Izločanje

Geometrična srednja vrednost očistka je bila 1242 l/uro, geometrična srednja vrednost razpolovnega časa pa približno 0,5 ure. Po intravenskem dajanju ^{14}C azacitidina 5 bolnikom, ki so imeli raka, se je z urinom kumulativno izločilo 85 % radioaktivnega odmerka. Izločanje z blatom je predstavljalo < 1 % uporabljene radioaktivnosti v 3 dneh. Povprečno izločanje radioaktivnosti z urinom po subkutanim dajanju ^{14}C -azacitidina je bilo 50 %. Količina nespremenjenega azacitidina, izločenega z urinom, glede na odmerek je bila < 2 % po subkutani ali peroralni uporabi. Izločanja z blatom po peroralni uporabi niso merili.

Farmakodinamični učinki

Epigenetski regulatorni učinek azacitidina na globalno zmanjšanje metilacije DNK v krvi se je pri bolnikih z mieloidnimi raki, vključno z AML, iz študij faz I/II, s podaljšano izpostavljenostjo 300 mg na dan, danim 14 ali 21 dni za 28-dnevni cikel, ohranil. Opazili so pozitivno korelacijo med izpostavljenostjo azacitidinu v plazmi in farmakodinamičnim učinkom zmanjšanja globalne metilacije DNK v krvi.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V analizi populacijske farmakokinetike pri 286 bolnikih z AML, starost (od 46 do 93 let) ni imela klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko azacitidina. Zato prilagoditev odmerka zdravila Rendazvi, glede na starost bolnika ni potrebna.

Okvara jeter

Formalnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Okvara jeter verjetno ne bo v klinično pomembnem obsegu vplivala na farmakokinetiko, saj je azacitidin predmet spontane hidrolize in deaminacije, pri kateri sodeluje citidin deaminaza. V analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da vrednosti AST (8 do 155 e/l), ALT (5 do 185 e/l) in blaga okvara jeter ($\text{BIL} \leq \text{ZMN}$ in $\text{AST} > \text{ZMN}$ ali $\text{BIL} 1 \text{ do } 1,5 \times \text{ZMN}$ in katera koli vrednost AST) nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko azacitidina. Učinki zmerne do hude jetrne okvare ($\text{BIL} > 1,5 \times \text{ZMN}$ in katera koli vrednost AST) na farmakokinetiko azacitidina niso znani.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z rakom so primerjali farmakokinetiko azacitidina pri 6 bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{Cr} > 80$ ml/min) in 6 bolnikih s hudo okvaro ledvic ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) po dnevnem subkutanem odmerjanju 75 mg/m²/dan (od 1. do 5. dne). Huda ledvična okvara je povečala izpostavljenost azacitidinu za približno 70 % po enkratni uporabi in 41 % po večkratni subkutani uporabi. To povečanje izpostavljenosti ni bilo povezano s povečanjem neželenih učinkov.

Analiza populacijske farmakokinetike po 300-miligramskem odmerku azacitidina je pokazala, da so imeli bolniki z blago ($CL_{Cr}: \geq 60$ do < 90 ml/min), zmerno ($CL_{Cr}: \geq 30$ do < 60 ml/min) oz. hudo ($CL_{Cr}: < 30$ ml/min) okvaro ledvic 19-%, 25-% oz. 38-% povišanje vrednosti AUC azacitidina v plazmi. Učinek hude ledvične okvare na azacitidin je bil podoben zgoraj omenjeni klinični študiji ledvične okvare z azacitidinom, ki se injicira (~ 40-% povečanje vrednosti AUC).

Izpostavljenost azacitidinu (AUC) je po peroralnem dajanju približno 75 % manjša od izpostavljenosti, dosežene po subkutani uporabi; zato se povečanje izpostavljenosti za približno 40 % po peroralni uporabi še vedno šteje za varno in sprejemljivo. Zato prilagajanje odmerka tega zdravila pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni bilo priporočeno.

Rasa/etnična pripadnost

Učinki rase/etnične pripadnosti na farmakokinetiko azacitidina niso znani

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 14-dnevni študiji peroralne toksičnosti pri psih se je smrtnost pojavila pri odmerkih 8 oz. 16 mg/m²/dan. Največji odmerek, ki so ga živali še prenašale (MTD, maximum tolerated dose), je bil 4 mg/m²/dan. Pri 1 ali vseh odmerkih so opazili pancitopenijo, povezano s hipoplazijo kostnega mozga, limfoidno deplecijo, dilatacijo žlez/lumna in nekrozo posameznih celic v sluzničnih kriptah tankega in debelega črevesa in/ali centrilobularno hepatocelularno vakuolizacijo. Pri MTD so se ti izsledki v 3 tednih delno ali v celoti razrešili. Po parenteralnem dajanju azacitidina v primerljivih razponih odmerjanja so pri glodalcih, psih in opicah opazili smrtnost in podobne toksičnosti za ciljne organe. Neklinični podatki iz študij toksičnosti ponavljajočih odmerkov azacitidina niso pokazali posebnega tveganja za ljudi.

Azacitidin *in vitro* inducira mutacijo genov in kromosomsko aberacijo pri celičnih sistemih bakterij in sesalcev. Potencialno kancerogenost azacitidina so ocenili pri miših in podganah. Azacitidin je induciral tumorje krvotvornega sistema pri mišjih samicah, če je bil apliciran intraperitonealno 3-krat na teden 52 tednov. Opazili so povečano pojavnost tumorjev v limforetikularnem sistemu, pljučih, mlečnih žlezah in na koži miši, ki so 50 tednov dobivale azacitidin apliciran intraperitonealno. Študija tumorogenosti pri podganah je razkrila povečano pojavnost testikularnih tumorjev.

Študije zgodnje embriotoksičnosti pri miših so pokazale 44 % pogostnost smrti zarodka v maternici (povečana resorpcija) po enkratnem intraperitonealnem injiciranju azacitidina med organogenezo. Pri miših, ki so dobivale azacitidin med zapiranjem trdega neba ali po njem, so opazili razvojne nenormalnosti v možganih. Pri podganah azacitidin ni povzročil nobenih neželenih učinkov, če je bil dan pred vsaditvijo zarodka, če pa je bil dan med organogenezo, je bil izrazito embriotoksičen. Nenormalnosti plodov med organogenezo pri podganah so zajemale: anomalije osrednjega živčnega sistema (eksencefalija/encefalokela), anomalije okončin (mikromelija, čolničasto stopalo, sindaktilija, oligodaktilija) in druge (mikroftalmija, mikrognatija, gastroshiza, edem in nenormalnosti reber). Rezultat dajanja azacitidina mišjim samcem pred parjenjem z nezdravljenimi mišjimi samicami je bil

zmanjšana plodnost in smrt mladičev med nadaljnjim embrionalnim in postnatalnim razvojem. Posledice zdravljenja mišjih samcev so bile zmanjšanje teže mod in obmodkov, zmanjšanje števila spermijev, zmanjšana stopnja brejosti, povečanje števila nenormalnih zarodkov in povečana izguba zarodkov pri parjenih samicah (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete

premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Obloga tablete zdravila Rendazvi 200 mg

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
železov oksid, rdeči (E172)

Obloga tablete zdravila Rendazvi 300 mg

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
železov oksid, rumeni (E172)
železov oksid, rdeči (E172)
železov oksid, črni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v OPA/Alu/PVC - aluminijaste perforirane deljive pretisne omote

s posameznimi odmerki.

Velikost pakiranj je 7 x 1 ali 14 x 1 filmsko obložena tableta.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Rendazvi je citotoksično zdravilo. Če pride prašek iz filmsko obloženih tablet v stik s kožo, kožo takoj in temeljito sperite z milom in vodo.

Če pride prašek v stik s sluznicami, predel temeljito sperite z vodo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03310/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 5. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2025