SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rendazvi 200 mg
Rendazvi 300 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rendazvi 200 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg azacitidínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,5 mg monohydrátu laktózy.

Rendazvi 300 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg azacitidínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Rendazvi 200 mg filmom obalené tablety
Ružová, oválna, filmom obalená tableta s veľkosťou 17,2 x 7,7 mm, s vyrazeným označením „753“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

Rendazvi 300 mg filmom obalené tablety
Hnedá, oválna, filmom obalená tableta s veľkosťou 19,2 x 9,2 mm, s vyrazeným označením „754“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Rendazvi je indikovaný ako udržiavacia liečba dospelým pacientom s akútnou myeloidnou leukémiou (*acute myeloid leukaemia,* AML), ktorí po indukčnej liečbe s konsolidačnou liečbou alebo bez nej dosiahli kompletnú remisiu (*complete remission*, CR) alebo kompletnú remisiu s neúplnou úpravou krvného obrazu (*complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) a ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) vrátane pacientov, ktorí sa rozhodnú transplantáciu nepodstúpiť.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Rendazvi má začať a sledovať lekár skúsený v oblasti používania chemoterapeutík.

Pri prvých 2 liečebných cykloch pacienti musia 30 minút pred každou dávkou lieku Rendazvi užiť

antiemetikum. Profylaxia antiemetikom sa po 2 cykloch môže vynechať, ak nevoľnosť a vracanie neboli prítomné (pozri časť 4.4).

Dávkovanie
Odporúčaná dávka je 300 mg azacitidínu perorálne raz denne. Každý opakovaný cyklus pozostáva zo 14-dňového liečebného obdobia, po ktorom nasleduje 14-dňové obdobie bez podávania liečby (28-dňový liečebný cyklus).

V liečbe liekom Rendazvi sa má pokračovať dovtedy, kým sa v periférnej krvi alebo kostnej dreni nepozoruje viac ako 15 % blastov alebo do výskytu neprijateľnej toxicity (pozri pokyn o úprave dávkovacieho režimu pri relapse ochorenia).

Rendazvi sa nemá zamieňať za injekčnú formu azacitidínu z dôvodu rozdielov v expozícii, dávke a liečebnom režime. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča overiť si názov lieku, dávku a cestu podávania.

Laboratórne testy
Pred začatím liečby sa má vykonať vyšetrenie kompletného krvného obrazu. Sledovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča aj každý druhý týždeň počas prvých 2 cyklov (56 dní), každý druhý týždeň počas ďalších 2 cyklov po úprave dávky, a potom pred začatím nasledujúcich liečebných cyklov mesačne (pozri časť 4.4).

Úprava dávkovacieho režimu pri relapse ochorenia AML
V prípade relapsu ochorenia s prítomnosťou 5 % až 15 % blastov v periférnej krvi alebo v kostnej dreni sa spolu s klinickým zhodnotením má zvážiť predĺženie dávkovacieho režimu zo 14 na 21 dní v rámci opakovaných 28-dňových cyklov. Počas akéhokoľvek 28-dňového obdobia sa dávka nesmie podávať dlhšie ako 21 dní. Liečba liekom Rendazvi sa má ukončiť, ak sa v periférnej krvi alebo v kostnej dreni pozoruje viac ako 15 % blastov alebo na základe rozhodnutia lekára.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií
Odporúčania na úpravu dávky z dôvodu hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií vychádzajú z klinických alebo laboratórnych nálezov (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Úpravy dávky z dôvodu hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií

Kritérium*	**Odporúčaný postup**
Neutropénia 4. stupňa alebo neutropénia 3. stupňa s horúčkou	Prvý výskyt • Prerušte podávanie lieku Rendazvi. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa počet neutrofilov upraví na 2. stupeň alebo nižší. • Použite podpornú liečbu, ako je podanie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (*granulocyte colony stimulating factor*, GCSF), podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4). Výskyt v 2 po sebe nasledujúcich cykloch • Prerušte podávanie lieku Rendazvi. Liečebný cyklus obnovte v zníženej dávke 200 mg po úprave počtu neutrofilov na 2. stupeň alebo nižší. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu naďalej pretrváva toxicita alebo sa opätovne objavuje, liečbu liekom Rendazvi ukončite. • Použite podpornú liečbu, ako je GCSF, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Trombocytopénia 4. stupňa alebo trombocytopénia 3. stupňa s krvácaním	Prvý výskyt • Prerušte podávanie lieku Rendazvi. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa počet trombocytov upraví na 2. stupeň alebo nižší. Výskyt v 2 po sebe nasledujúcich cykloch • Prerušte podávanie lieku Rendazvi. Liečebný cyklus obnovte v zníženej dávke 200 mg po úprave počtu trombocytov na 2. stupeň alebo nižší. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu liekom Rendazvi ukončite.
Nevoľnosť, vracanie alebo hnačka 3. alebo vyššieho stupňa	• Prerušte podávanie lieku Rendazvi. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo nižší. • Použite podpornú liečbu, ako je antiemetická liečba a liečte hnačku pri nástupe symptómov (pozri časť 4.4). • V prípade opätovného výskytu udalosti prerušte podávanie dovtedy, kým nedôjde k jej úprave na 1. stupeň alebo nižší a dávku znížte na 200 mg. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu liekom Rendazvi ukončite.
Iné nehematologické udalosti 3. alebo vyššieho stupňa	• Prerušte podávanie lieku Rendazvi a poskytnite lekársku starostlivosť podľa miestnych odporúčaní. Liečebný cyklus obnovte v rovnakej dávke hneď, ako sa toxicita upraví na 1. stupeň alebo nižší. • V prípade opätovného výskytu toxicity prerušte podávanie lieku Rendazvi dovtedy, kým nedôjde k jej úprave na 1. stupeň alebo nižší a dávku znížte na 200 mg. • Ak sa u pacienta po znížení dávky naďalej vyskytuje toxicita, skráťte dĺžku liečby o 7 dní. • Ak po znížení dávky a skrátení režimu toxicita naďalej pretrváva alebo sa opätovne objavuje, liečbu liekom Rendazvi ukončite.

* 1. stupeň je mierny, 2. stupeň je stredne závažný, 3. stupeň je závažný, 4. stupeň je život ohrozujúci. Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými kritériami pre terminológiu nežiaducich udalostí, verzie 4.3, podľa Národného inštitútu pre rakovinu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Vynechané alebo oneskorené dávky
Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Rendazvi alebo ak sa dávka neužije vo zvyčajnom čase, dávka sa má užiť čo najskôr v ten istý deň. Nasledujúca naplánovaná dávka sa má potom užiť vo zvyčajnom čase nasledujúci deň. Počas toho istého dňa sa nemajú užiť dve dávky.

Ak dôjde k vyvráteniu dávky, v ten istý deň sa nesmie užiť ďalšia dávka. Namiesto toho sa vráťte k zvyčajnému času podania dávky nasledujúci deň.

Osobitné populácie

Starší pacienti
U pacientov vo veku nad 65 rokov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Rendazvi sa môže podávať pacientom s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bez úpravy dávky na začiatku liečby (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín (BIL) ≤ horný limit normálnej hodnoty (*upper limit of normal*, ULN) a hladinou aspartátaminotransferázy (AST) > ULN alebo BIL 1 až 1,5 × ULN a akoukoľvek hladinou AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou (BIL > 1,5 až 3 × ULN) a závažnou poruchou funkcie pečene (BIL > 3 × ULN) sa majú častejšie sledovať nežiaduce reakcie a má sa vykonať príslušná úprava dávky (pozri tabuľku 1).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť azacitidínu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania
Rendazvi je na perorálne použitie.

Rendazvi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať vcelku a zapíjať pohárom vody v približne rovnakom čase každý deň. Nemajú sa deliť, drviť, rozpúšťať ani žuvať, pretože ide o cytotoxický liek a je potrebné sa vyhnúť kontaktu s jadrom tablety. (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita
Liečba azacitidínom sa môže spájať s neutropéniou, trombocytopéniou a febrilnou neutropéniou (frekvencie pozri v časti 4.8). Na zvládnutie hematologických toxicít môže byť nevyhnutné prerušenie podávania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Rendazvi. Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Pacientov s nízkym počtom trombocytov je potrebné poučiť, aby hlásili včasné prejavy alebo symptómy krvácania. Na základe individuálnych charakteristík pacienta, odpovede na liečbu a v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami sa má poskytnúť podporná liečba, ako sú antibiotiká a/alebo antipyretiká na liečbu infekcie/horúčky a pri neutropénii sa má podať GCSF (pozri časti 4.2 tabuľka 1).

Diferenciačný syndróm
U pacientov, ktorí dostávali perorálne azacitidín, sa hlásili prípady diferenciačného syndrómu (známeho aj ako syndróm kyseliny retinovej). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný a symptómy a klinické nálezy zahŕňajú respiračnú tieseň, pľúcne infiltráty, horúčku, vyrážku, pľúcny edém, periférny edém, rýchly prírastok telesnej hmotnosti, pleurálne výpotky, perikardiálne výpotky, hypotenziu a renálnu dysfunkciu (pozri časť 4.8). Pri prvom nástupe symptómov alebo prejavov naznačujúcich diferenciačný syndróm sa má zvážiť liečba vysokými dávkami i.v. kortikosteroidov a sledovanie hemodynamiky. Do vymiznutia symptómov sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby perorálne podávaným azacitidínom a ak sa liečba obnoví, odporúča sa opatrnosť.

Gastrointestinálna toxicita
Gastrointestinálne toxicity boli najčastejšími nežiaducimi reakciami u pacientov liečených azacitidínom (pozri časť 4.8). Pacientom sa má podávať profylaktická antiemetická liečba počas prvých 2 cyklov liečby liekom Rendazvi (pozri časť 4.2). Hnačka sa má liečiť okamžite pri nástupe symptómov. Na zvládnutie gastrointestinálnych toxicít môže byť nevyhnutné prerušenie podávania,

zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Rendazvi (pozri časť 4.2).

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe. Muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 3 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.6).

Pomocné látky
Tablety Rendazvi obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie liekových interakcií s azacitidínom.

V prípade súbežného podania s inými cytostatikami sa odporúča opatrnosť a sledovanie, keďže nemožno vylúčiť antagonistický, aditívny ani synergický farmakodynamický účinok. Tieto účinky môžu závisieť od dávky, poradia alebo režimu dávkovania.

Pri súbežnom podávaní s inhibítorom protónovej pumpy (omeprazolom) bola expozícia azacitidínu ovplyvnená minimálne. Pri súbežnom podávaní lieku Rendazvi s inhibítormi protónovej pumpy alebo s inými liečivami upravujúcimi pH sa preto nevyžaduje úprava dávky.

Štúdia azacitidínu *in vitro* s ľudskými pečeňovými frakciami naznačila, že azacitidín nebol metabolizovaný izoformami cytochrómu P450 (CYP). Interakcie s induktormi alebo inhibítormi CYP sa preto považujú za nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Klinicky významné inhibičné alebo indukčné účinky azacitidínu na metabolizmus substrátov cytochrómu P450 nie sú pravdepodobné (pozri časť 5.2). Pri súbežnom podávaní azacitidínu so substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), prenášačov organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT) OAT1 a OAT3, polypeptidov prenášajúcich organické anióny (*organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 a OATP1B3 alebo prenášačov organických katiónov (*organic cation transporter*, OCT) OCT2 sa neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

Azacitidín nie je substrátom P-gp, preto sa neočakáva, že bude interagovať s induktormi alebo inhibítormi P-gp.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe. Muži majú byť poučení, aby sa vyhli splodeniu dieťaťa počas liečby a že musia počas liečby a ešte 3 mesiace po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití azacitidínu u gravidných žien. Štúdie na myšiach a potkanoch preukázali reprodukčnú a vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a jeho mechanizmu účinku sa azacitidín neodporúča užívať počas gravidity (najmä počas prvého trimestra, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné) a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Prínosy liečby sa majú v každom individuálnom prípade zvážiť vzhľadom na možné riziko pre plod. Ak pacientka alebo partnerka otehotnie počas užívania lieku Rendazvi, má byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie
Nie je známe, či sa azacitidín alebo jeho metabolity vylučuje/vylučujú do materského mlieka. Z dôvodu potenciálne závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa je dojčenie počas liečby liekom Rendazvi kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve azacitidínu na plodnosť ľudí. U zvierat boli dokumentované nežiaduce účinky azacitidínu na plodnosť samcov (pozri časť 5.3). Pacientom, ktorí si želajú splodiť dieťa, sa má odporučiť, aby pred začatím liečby liekom Rendazvi vyhľadali reprodukčné poradenstvo a využili uchovanie vajíčok alebo spermií zmrazením.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rendazvi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní azacitidínu sa hlásila únava. Preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú nevoľnosť (64,8 %), vracanie (59,7 %), hnačka (50,4 %), neutropénia (44,5 %), únava/asténia (44,1 %)[5], zápcha (38,6 %), trombocytopénia (33,5 %), bolesť brucha (21,6 %)[4], infekcia dýchacích ciest (17 %)[2], artralgia (13,6 %), znížená chuť do jedla (12,7 %), febrilná neutropénia (11,9 %), bolesť chrbta (11,9 %), leukopénia (10,6 %), bolesť v končatine (10,6 %) a pneumónia (10,2 %)[1].

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 16,1 % pacientov užívajúcich azacitidín. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú febrilná neutropénia (6,8 %) a pneumónia (5,1 %)[1].

K trvalému ukončeniu liečby azacitidínom z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 6,8 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vyžadujúcimi si trvalé ukončenie liečby sú nevoľnosť (2,1 %), hnačka (1,7 %) a vracanie (1,3 %).

K prerušeniam podávania z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 36,4 % pacientov užívajúcich azacitidín. Nežiaduce reakcie vyžadujúce si prerušenie podávania zahŕňajú neutropéniu (19,9 %), trombocytopéniu (8,5 %), nevoľnosť (5,5 %), hnačku (4,2 %), vracanie (3,8 %), pneumóniu (3,4 %)[1], leukopéniu (2,5 %), febrilnú neutropéniu (2,1 %) a bolesť brucha (2,1 %)[4].

K zníženiu dávky z dôvodu obdobia výskytu nežiaducej reakcie došlo u 14 % pacientov užívajúcich azacitidín. Nežiaduce reakcie vyžadujúce si zníženie dávky zahŕňali neutropéniu (5,5 %), hnačku (3,4 %), trombocytopéniu (1,7 %) a nevoľnosť (1,7 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené kategórie frekvencií nežiaducich reakcií hlásených počas klinických skúšaní s azacitidínom a počas používania po uvedení lieku na trh. Azacitidín užívalo v pivotnej štúdii fázy 3 celkovo 236 pacientov. V skupine s azacitidínom bol medián dĺžky liečby 11,6 mesiacov (rozmedzie: 0,5 až 74,3 mesiacov).

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke nižšie podľa najvyššej pozorovanej frekvencie.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov s AML užívajúcich udržiavaciu liečbu azacitidínom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia všetkých stupňov[a]
Infekcie a nákazy	**Veľmi časté** pneumónia[1, 6], infekcia dýchacích ciest[2] **Časté** chrípka, infekcia močových ciest[3], bronchitída, rinitída
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	**Neznáme** diferenciačný syndróm
Poruchy krvi a lymfatického systému	**Veľmi časté** neutropénia, trombocytopénia[6], febrilná neutropénia[6], leukopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	**Veľmi časté** znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	**Časté** úzkosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	**Veľmi časté** nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, bolesť brucha[4]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	**Veľmi časté** artralgia, bolesť chrbta, bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	**Veľmi časté** únava/asténia[5]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	**Časté** pokles telesnej hmotnosti

[a] Všetky nežiaduce udalosti s minimálne 5 % pacientov v skupine s azacitidínom a s frekvenciou o minimálne 2 % vyššou ako v skupine s placebom.
[1] Skupinové pojmy zahŕňajú pneumóniu, bronchopulmonálnu aspergilózu, infekciu pľúc, pneumóniu spôsobenú hubou *Pneumocystis jirovecii*, atypickú pneumóniu, bakteriálnu pneumóniu a mykotickú pneumóniu.
[2] Skupinové pojmy zahŕňajú infekciu horných dýchacích ciest, infekciu dýchacích ciest a vírusovú infekciu dýchacích ciest.
[3] Skupinové pojmy zahŕňajú infekciu močových ciest, bakteriálnu infekciu močových ciest, infekciu močových ciest spôsobenú baktériou *Escherichia* a cystitídu.
[4] Skupinové pojmy zahŕňajú bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, brušný diskomfort a gastrointestinálnu bolesť.
[5] Skupinové pojmy zahŕňajú únavu a asténiu.
[6] Nežiaduce reakcie, z ktorých sa minimálne jedna považovala za život ohrozujúcu (ak bola výsledkom reakcie smrť, je zahrnutá do prípadov smrti).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologická toxicita
U pacientov liečených azacitidínom boli často hlásenými nežiaducimi reakciami nový výskyt neutropénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (41,1 %), nový výskyt trombocytopénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (22,5 %) alebo nový výskyt febrilnej neutropénie alebo jej zhoršenie na 3. alebo vyšší stupeň (11,4 %). U pacientov liečených azacitidínom sa prvý výskyt neutropénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov objavil u 19,9 % pacientov, prvý výskyt trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 10,6 % pacientov a prvý výskyt febrilnej neutropénie 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 1,7 % pacientov. Pozri časť 4.2 ohľadom usmernení týkajúcich sa sledovania a liečby.

Gastrointestinálna toxicita
Gastrointestinálne toxicity boli najčastejšími nežiaducimi reakciami u pacientov liečených azacitidínom. U pacientov liečených azacitidínom sa vyskytla nevoľnosť (64,8 %), vracanie (59,7 %) a hnačka (50,4 %). U pacientov liečených azacitidínom sa hnačka 3. alebo vyššieho stupňa objavila u

5,1 % pacientov, vracanie 3. alebo vyššieho stupňa u 3,0 % pacientov a nevoľnosť 3. alebo vyššieho stupňa u 2,5 % pacientov. U pacientov užívajúcich azacitidín sa prvý výskyt nevoľnosti 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov objavil u 1,7 % pacientov, prvý výskyt vracania 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 3,0 % pacientov a prvý výskyt hnačky 3. alebo 4. stupňa počas prvých 2 cyklov u 1,3 % pacientov. Pozri časť 4.2 ohľadom usmernení týkajúcich sa sledovania a liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacienta náležite sledovať krvný obraz a podľa potreby sa mu má poskytnúť podporná liečba v súlade s miestnymi odporúčaniami. Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie azacitidínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, antimetabolity, analógy pyrimidínu; ATC kód: L01BC07

Mechanizmus účinku
Azacitidín je inhibítor DNA metyltransferázy a epigenetický modifikátor. Po absorpcii bunkami a enzymatickej biostransformácii na nukleotidové trifosfáty sa azacitidín inkorporuje do DNA a RNA. Inkorporáciou azacitidínu do DNA AML buniek došlo prostredníctvom inhibície DNA metyltransferáz a znížením metylácie DNA k modifikácii epigenetických dráh. To viedlo k zmene v expresii génov vrátane opätovnej expresie génov regulujúcich potláčanie nádoru, imunitné dráhy, bunkový cyklus a diferenciáciu buniek. Inkorporáciou azacitidínu do RNA AML buniek dochádza k inhibícii RNA metyltransferázy, zníženiu metylácie RNA, zníženiu stability RNA a k zníženiu syntézy proteínov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Účinnosť a bezpečnosť azacitidínu boli skúmané v multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) s dvojito zaslepeným, randomizovaným dizajnom s paralelnými skupinami, ktorá hodnotila azacitidín ako udržiavaciu liečbu u pacientov s AML v porovnaní s placebom. Zaradení boli pacienti s AML *de novo*, s AML vyskytujúcou sa sekundárne po predchádzajúcej diagnóze myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo chronickej myelomonocytovej leukémie (CMML); pacienti boli vo veku ≥ 55 rokov a dosiahli prvú kompletnú remisiu (CR) alebo kompletnú remisiu s neúplnou úpravou krvného obrazu (CRi) počas 4 mesiacov (+/- 7 dní) po intenzívnej indukčnej chemoterapii s konsolidačnou liečbou alebo bez nej. Pacienti neboli v čase randomizácie vhodní na HSCT, čo zahŕňalo pacientov, ktorí nemali darcu transplantátu alebo ktorí sa rozhodli nepokračovať s HSCT.

V oboch liečených skupinách dostávali pacienti najlepšiu podpornú starostlivosť podľa uváženia jej nevyhnutnosti skúšajúcim. Najlepšia podporná starostlivosť okrem iného zahŕňala liečbu transfúziami erytrocytov (*red blood cell*, RBC), transfúziami trombocytov, použitie látky stimulujúcej erytropoézu, antibiotickú, protivírusovú a/alebo antimykotickú liečbu, GCSF, antiemetickú liečbu a podporu výživy.

Pacientom, ktorí po intenzívnej indukčnej liečbe s konsolidačnou liečbou alebo bez nej dosiahli CR/CRi, bol podaný azacitidín v dávke 300 mg (N = 236) alebo placebo (N = 233) jedenkrát denne počas 1. až 14. dňa každého 28-dňového cyklu. V prípade relapsu ochorenia (5 % až 15 % blastov v periférnej krvi alebo kostnej dreni), došlo na základe rozhodnutia lekára k predĺženiu dávkovacieho režimu na 21 dní v rámci opakujúcich sa 28-dňových liečebných cyklov. Liečba pokračovala do

progresie ochorenia (viac ako 15 % blastov pozorovaných v periférnej krvi alebo kostnej dreni) alebo do neprijateľnej toxicity.

Do skupiny liečenej azacitidínom a placebom bolo v pomere 1:1 randomizovaných celkovo 472 pacientov. Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v populácii pacientov s AML boli medzi liečenými skupinami vyrovnané, ako je uvedené v tabuľke 3. Medián dĺžky liečby bol 11,6 mesiacov (rozmedzie: 0,5 až 74,3 mesiacov) v skupine s azacitidínom oproti 5,7 mesiacom (rozmedzie: 0,7 až 68,5 mesiacov) v skupine s placebom. U celkovo 51 pacientov (21 %) užívajúcich azacitidín a 40 pacientov (17 %) užívajúcich placebo došlo z dôvodu relapsu ochorenia AML k predĺženiu ich dávkovacieho režimu na 300 mg denne počas 21 dní.

Zo 469 liečených pacientov v štúdii fázy 3 bolo 61 % (285/469) vo veku 65 rokov alebo starších a 11 % (51/469) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa celkovo nepozorovali žiadne rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti azacitidínu.

Tabuľka 3: Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky týkajúce sa ochorenia v štúdii CC-486-AML-001

Parameter	**Azacitidín (N = 238)**	**Placebo (N = 234)**
Vek (roky)		
Medián (min., max.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Veková kategória, n (%)		
< 65 rokov	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 rokov až < 75 rokov	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 rokov	28 (11,8)	24 (10,3)
Pohlavie, n (%)		
Muži	118 (49,6)	127 (54,3)
Ženy	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Belosi	216 (90,8)	197 (84,2)
Černosi alebo Afroameričania	2 (0,8)	6 (2,6)
Aziati	6 (2,5)	20 (8,5)
Iná	12 (5,0)	11 (4,7)
Nezískané alebo nenahlásené	2 (0,8)	0 (0)
Stav výkonnosti podľa ECOG, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Stav cytogenetického rizika pri diagnóze, n (%)		
Stredné riziko[1]	203 (85,3)	203 (86,6)
Nízke riziko[2]	35 (14,7)	31 (13,2)
Úvodná klasifikácia AML, n (%)		
AML s opakujúcimi sa genetickými poruchami	39 (16,4)	46 (19,7)
AML so zmenami súvisiacimi s myelodyspláziou	49 (20,6)	42 (17,9)
Myeloidné novotvary súvisiace s liečbou	2 (0,8)	0 (0)
AML bez inej špecifikácie	148 (62,2)	145 (62,0)

Chýbajúci údaj	0 (0)	1 (0,4)
Typ AML, n (%)		
Primárna (*de novo*)	213 (89,5)	216 (92,3)
Sekundárna	25 (10,5)	18 (7,7)
Stav MRD pri randomizácii[3], n (%)		
Negatívny	133 (55,9)	111 (47,4)
Pozitívny	103 (43,3)	116 (49,6)
Chýbajúci údaj	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = akútna myelogénna leukémia, MDS = myelodysplastický syndróm, CMML = chronická myelomonocytová leukémia, ECOG = Východná spolupracujúca onkologická skupina (*Eastern cooperative oncology group*), CR = morfologická CR, CRi = morfologická kompletná remisia s neúplnou úpravou krvného obrazu

[1] Stredné riziko bolo definované ako normálna cytogenetika +8, t(9; 11), alebo inak nedefinované.

[2] Nízke riziko bolo definované ako komplex (≥ 3 porúch): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9; 11); inv(3); t(3; 3); t(6; 9); alebo t(9; 22). Zdroj pre stredné a nízke riziko: Usmernenia Národnej komplexnej onkologickej siete pre klinickú prax v onkológii pri AML.

[3]Stav MRD v kostnej dreni bol meraný počas skríningového obdobia pomocou prietokovej cytometrie s citlivosťou 0,1 %.

Väčšina pacientov v skupine liečenej azacitidínom (78 %) a aj v skupine liečenej placebom (82 %) po indukčnej liečbe užívala konsolidačnú liečbu; viac ako 90 % z týchto pacientov v každej liečenej skupine užilo po indukčnej liečbe 1 alebo 2 cykly konsolidačnej liečby (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Konsolidačná liečba v štúdii CC-486-AML-001

Parameter	**Azacitidín (N = 238)**	**Placebo (N = 234)**
Užívanie konsolidačnej liečby po indukčnej liečbe		
Áno, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cyklus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cykly, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cykly, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nie, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Stav CR / CRi pri randomizácii		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Bez CR/CRi [a], n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Chýbajúci údaj, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = kompletná remisia; CRi = morfologická CR s neúplnou úpravou krvného obrazu.

[a] Títo pacienti mali na začiatku menej ako 5 % blastov v kostnej dreni a počet ANC < 1 x 10^9 ako aj počet trombocytov < 100 x 10^9.

Účinnosť azacitidínu u dospelých pacientov s AML bola stanovená na základe celkového prežívania (*overall survival*, OS) a prežívania bez relapsu (*relapse-free survival*, RFS).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdii CC-486-AML-001 (populácia ITT)

Koncové ukazovatele	**Azacitidín (N = 238)**	**Placebo (N = 234)**
Celkové prežívanie		
Udalosti OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)

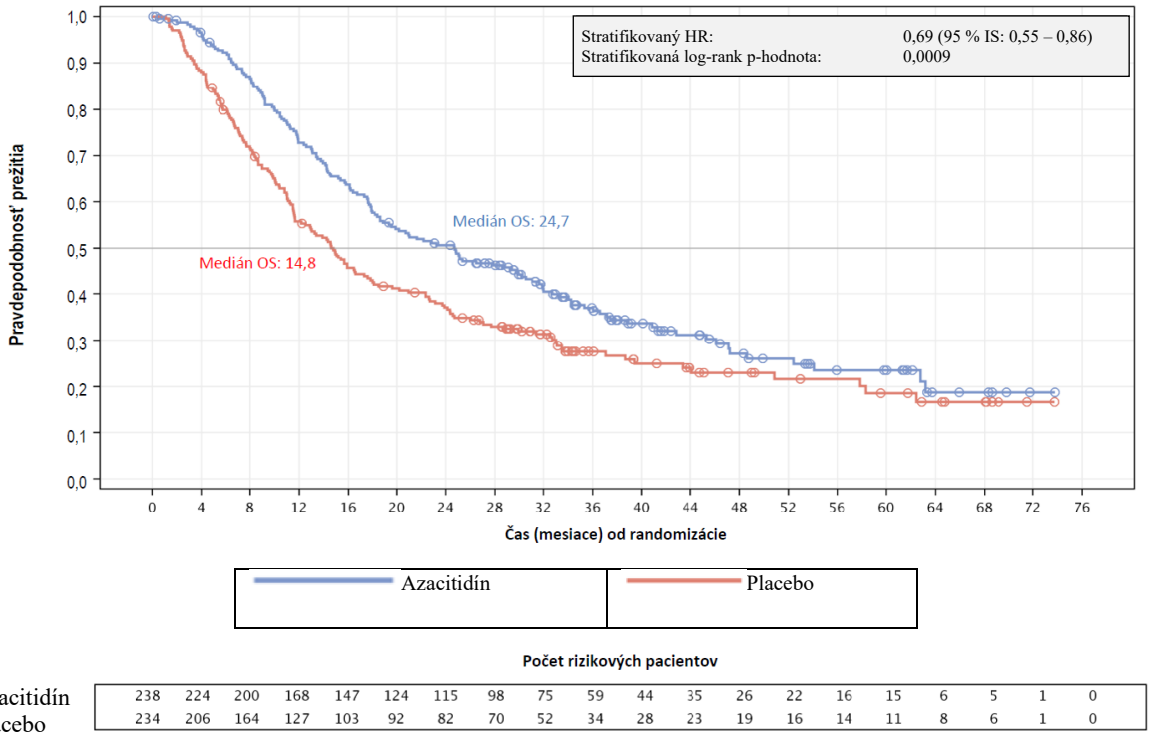
Medián OS, v mesiacoch (95 % IS)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Pomer rizika (95 % IS) p-hodnota	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Prežívania bez relapsu		
Udalosti, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Medián RFS, v mesiacoch (95 % IS)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Čas do relapsu		
V relapse, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Medián času do relapsu v mesiacoch, (95 % IS)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Čas do ukončenia liečby		
Ukončenie liečby, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Medián času do ukončenia liečby, v mesiacoch (95 % IS)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Ukončenie liečby – relaps ochorenia, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

IS = interval spoľahlivosti

V analýzach OS a RFS vykonaných vo vopred špecifikovanej podskupine sa preukázal konzistentný účinok liečby pri azacitidíne naprieč demografickými podskupinami a podskupinami súvisiacimi s ochorením vrátane východiskového cytogenetického rizika, počtu absolvovaných predchádzajúcich cyklov konsolidačnej liečby a stavu CR/CRi.

Výsledky OS (pozri obrázok 1) a RFS (pozri obrázok 2) znázorňujú Kaplanove-Meierove krivky.

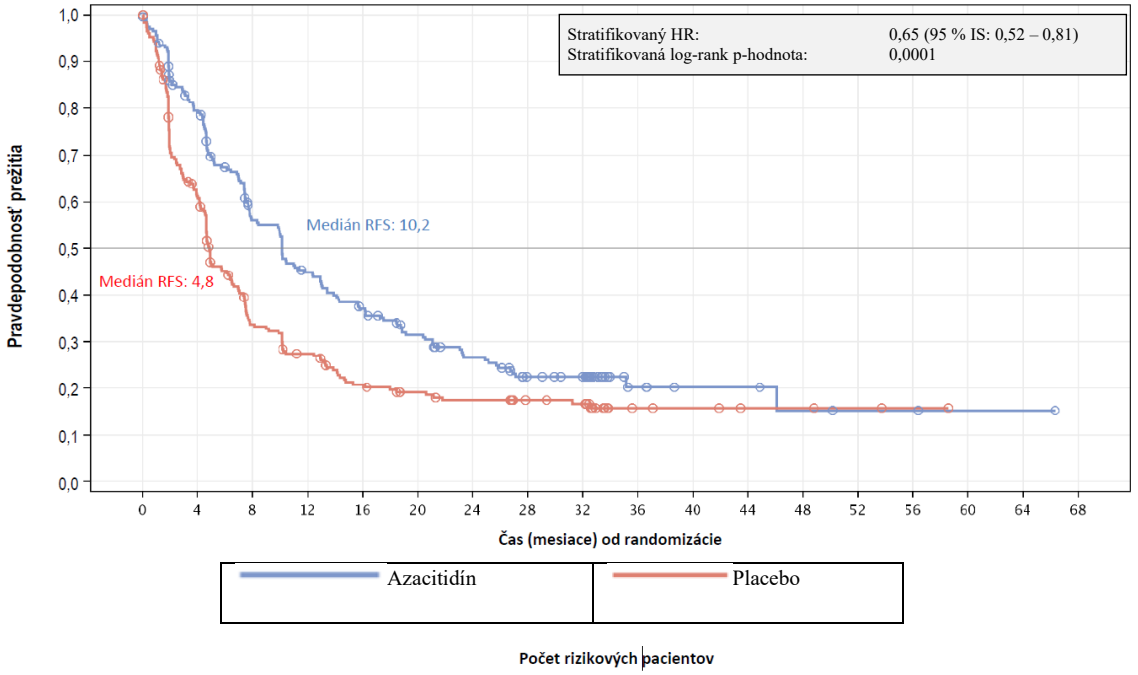
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania: azacitidín *oproti* placebu (populácia ITT)



Počet rizikových pacientov

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

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez relapsu: azacitidín *oproti* placebu (populácia ITT)



U pacientov s dávkovacím režimom predĺženým na 300 mg počas 21 dní z dôvodu relapsu ochorenia bol medián OS (22,8 mesiacov pri azacitidíne a 14,6 mesiacov pri placebe) a medián RFS (7,4 mesiacov pri azacitidíne a 4,6 mesiacov pri placebe) porovnateľný s celkovými výsledkami štúdie.

Azacitidín preukázal priaznivý účinok liečby na OS v porovnaní s placebom u pacientov, ktorí dosiahli minimálne reziduálne ochorenie (*minimal residual disease*, MRD) a aj u pacientov, ktorí nedosiahli MRD. Účinok liečby na OS bol výraznejší u pacientov, ktorí dosiahli MRD(HR = 0,69; 95 % IS: 0,51; 0,93) ako u pacientov, ktorí nedosiahli MRD (HR = 0,81; 95 % IS: 0,59; 1,12).

Kvalita života súvisiaca so zdravím (Health related quality of life, HRQoL)
HRQoL bola hodnotená pomocou škály únavy na funkčné zhodnotenie liečby chronického ochorenia (*Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale*, škála únavy-FACIT) a indexu utility zdravia (*Five Dimensions Three Levels,* EQ-5D-3L) a vizuálnej analógovej stupnice (*visual analogue scale*, VAS). Na začiatku mali pacienti nízku úroveň únavy a dobrú úroveň HRQoL, ktoré boli vo všeobecnosti porovnateľné s úrovňami v celkovej populácii podobného veku. V porovnaní s východiskovým stavom ako aj s placebom sa táto úroveň HRQoL v priebehu času pri azacitidíne udržiavala. Zistilo sa, že čas do definitívneho zhoršenia a aj podiel pacientov pociťujúcich klinicky významné zhoršenie je medzi pacientmi užívajúcimi azacitidín a placebo podobný. Celkovo zistenia preukazujú, že HRQoL bola medzi skupinou liečenou azacitidínom a skupinou liečenou placebom podobná, bez klinicky významného zhoršenia v priebehu času.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Expozícia bola vo všeobecnosti lineárna so zvýšeniami systémovej expozície priamo úmernými dávke; pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita. Geometrický priemer (koeficient zmeny [%CV]) hodnoty C_{max} po perorálnom podaní 300 mg jednorazovej dávky bol 145,1 ng/ml (63,7) a hodnota AUC 241,6 ng h/ml (64,5). Opakované podávanie dávky v odporúčanom dávkovacom režime neviedlo k akumulácii liečiva. Absorpcia azacitidínu bola rýchla s mediánom T_{max} 1 hodina po podaní dávky. Priemerná biologická dostupnosť po perorálnom užití bola v porovnaní so subkutánnym (s.c.) podaním

približne 11 %.

Vplyv potravy
Vplyv potravy na expozíciu azacitidínu bol minimálny. Rendazvi sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia
Po perorálnom podaní osobe s telesnou hmotnosťou 70 kg bol geometrický priemer zdanlivého distribučného objemu 12,6 l/kg. Väzba azacitidínu na plazmatické bielkoviny bola 6 až 12 %.

Biotransformácia
Na základe údajov *in vitro* sa nezdá, že je metabolizmus azacitidínu sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP). Azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii prostredníctvom cytidíndeaminázy.

Eliminácia
Geometrický priemer zdanlivého klírensu bol 1 242 l/h a geometrický priemer biologického polčasu bol približne 0,5 hodín. Po intravenóznom podaní azacitidínu značeného ^{14}C 5 pacientom s nádorovým ochorením sa kumulatívne močom vylúčilo 85 % rádioaktívne značenej dávky. Stolicou sa vylúčilo < 1 % podanej rádioaktívne značenej dávky počas 3 dní. V priemere 50 % rádioaktívne značenej dávky sa po subkutánnom podaní ^{14}C-azacitidínu vylúčilo močom. Množstvo nezmeneného azacitidínu vylúčeného močom v porovnaní s dávkou bolo < 2 % buď po subkutánnom (s.c.) alebo perorálnom podaní. Vylučovanie stolicou po perorálnom podaní sa nestanovovalo.

Farmakodynamické účinky
Epigenetický regulačný účinok azacitidínu na zníženie celkovej metylácie DNA v krvi sa udržiaval pri predĺženej expozícii 300 mg denne podávanej počas 14 alebo 21 dní v rámci 28-dňového cyklu pri myeloidných nádorových ochoreniach vrátane pacientov s AML zo štúdie 1./2. fázy. Medzi plazmatickou expozíciou azacitidínu a farmakodynamickým účinkom zníženia celkovej metylácie DNA v krvi sa pozorovala pozitívna korelácia.

Osobitné populácie

Starší pacienti
V analýze populačnej farmakokinetiky (PK) 286 pacientov s AML nemal vek (46 až 93 rokov) klinicky významné účinky na PK azacitidínu. Bez ohľadu na vek sa preto úprava dávky lieku Rendazvi nevyžaduje.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Nie je pravdepodobné, že porucha funkcie pečene ovplyvňuje PK v klinicky významnom rozsahu, keďže azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii prostredníctvom cytidíndeaminázy. V analýze populačnej PK sa stanovilo, že AST (8 až 155 U/l), ALT (5 až 185 U/l) a mierna porucha funkcie pečene (BIL ≤ ULN a AST > ULN alebo BIL 1 až 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST) nemá žiadne klinicky významné účinky na PK azacitidínu. Účinky stredne závažnej až ťažkej poruchy funkcie pečene (BIL > 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST) na PK azacitidínu nie sú známe.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s nádorovým ochorením sa porovnávala PK azacitidínu po subkutánnom podávaní dávky 75 mg/m^2/deň (1. až 5. deň) u 6 pacientov s normálnou funkciou obličiek (CLcr > 80 ml/min) a u 6 pacientov so závažnou poruchou obličiek (CLcr < 30 ml/min). Závažná porucha funkcie obličiek zvýšila expozíciu azacitidínu o približne 70 % po jednorazovom podaní a o 41 % po opakovaných subkutánnych podaniach. Toto zvýšenie expozície nekorelovalo so zvýšením miery výskytu nežiaducich udalostí.

V analýze populačnej PK po podaní azacitidínu v dávke 300 mg sa stanovilo, že pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr: ≥ 60 až < 90 ml/min) mali plazmatickú AUC azacitidínu zvýšenú o

19 %, pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr: ≥ 30 až < 60 ml/min) o 25 % a pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr: < 30 ml/min) o 38 %. Vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na azacitidín bol podobný ako vo vyššie uvedenej klinickej štúdii s poruchou funkcie obličiek s injekčne podávaným azacitidínom (~40 % zvýšenie AUC). Expozícia azacitidínu (AUC) je približne o 75 % nižšia po perorálnom podaní v porovnaní s expozíciou dosiahnutou po s.c. podaní; zvýšenie expozície o približne 40 % po perorálnom podaní sa preto stále považuje za bezpečné a znesiteľné. Preto sa u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávky tohto lieku.

Rasa/etnický pôvod
Vplyvy rasy/etnického pôvodu na PK azacitidínu nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 14-dňovej štúdii perorálnej toxicity na psoch sa mortalita objavila pri dávkach 8 a 16 mg/m^2/deň. Maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose,* MTD) bola 4 mg/m^2/deň. Pri 1 alebo všetkých dávkach sa pozorovala pancytopénia, ktorá korelovala s hypopláziou kostnej drene, lymfoidná deplécia, dilatácia žľazy/lúmenu a jednobunková nekróza v kryptách sliznice tenkého a hrubého čreva a/alebo centrilobulárna hepatocelulárna vakuolizácia. Pri MTD sa tieto nálezy čiastočne alebo úplne upravili po 3 týždňoch. Po parenterálnych podaniach azacitidínu v porovnateľných rozmedziach dávky sa mortalita a toxicita v podobných cieľových orgánoch pozorovala u hlodavcov, psov a opíc. Predklinické údaje zo štúdií toxicity opakových dávok s azacitidínom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Azacitidín indukuje génové mutácie aj chromozómové aberácie v bunkových systémoch baktérií a cicavcov *in vitro.* Potenciálna karcinogenita azacitidínu sa hodnotila na myšiach a potkanoch. Azacitidín vyvolával vznik nádorov hematopoetického systému u samíc myší pri intraperitoneálnom podávaní 3-krát týždenne počas 52 týždňov. Zvýšený výskyt nádorov v lymforetikulárnom systéme, pľúcach, mliečnych žľazách a koži sa pozoroval u myší liečených azacitidínom podávaným intraperitoneálne počas 50 týždňov. Štúdia tumorogenicity na potkanoch odhalila zvýšený výskyt testikulárnych nádorov.

Štúdie zamerané na skorú embryotoxicitu u myší odhalili 44 % výskyt vnútromaternicových embryonálnych úmrtí (zvýšená resorpcia) po podaní jednej intraperitoneálnej injekcie azacitidínu počas organogenézy. U myší, ktorým sa podával azacitidín v čase uzatvorenia tvrdého podnebia alebo pred ním, sa zistili vývojové poruchy mozgu. U potkanov azacitidín nespôsobil žiadne nežiaduce reakcie pri podávaní pred uhniezdením oplodneného vajíčka, bol však jednoznačne embryotoxický pri podávaní počas organogenézy. Poškodenia plodu počas organogenézy u potkanov zahŕňali: anomálie centrálneho nervového systému (CNS) (exencefália/encefalokéla), anomálie končatín (mikromélia, vbočená noha, syndaktýlia, oligodaktýlia) a iné (mikroftalmia, mikrognatia, gastroschíza, edém a poruchy rebier).

Podávanie azacitidínu samcom myší pred párením s neliečenými samicami myší viedlo k zníženiu plodnosti a strate potomstva počas následného embryonálneho a postnatálneho vývinu. Liečba samcov potkanov viedla k zníženiu hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov, zníženiu počtu spermií, zníženiu frekvencie gravidity, zvýšeniu počtu poškodených embryí a k zvýšeným stratám embryí u oplodnených samíc (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Kroskarmelóza, sodná soľ (E 468)
Stearát horečnatý (E 572)
Manitol (E 421)

Celulóza, mikrokryštalická
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Obal tablety lieku Rendazvi 200mg
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Laktóza, monohydrát
Makrogol (E 1521)
Triacetín (E 1518)
Červený oxid železitý (E 172)

Obal tablety lieku Rendazvi 300 mg
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Laktóza, monohydrát
Makrogol (E 1521)
Triacetín (E 1518)
Žltý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v OPA/Alu/PVC – hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Veľkosť balenia: 7 x 1 alebo 14 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rendazvi je cytotoxický liek. Ak sa prášok z filmom obalených tabliet dostane do kontaktu s kožou, koža sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou.

Ak sa prášok dostane do kontaktu so sliznicami, miesto sa má dôkladne opláchnuť vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57

1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Rendazvi 200 mg: 44/0377/26-S
Rendazvi 300 mg: 44/0378/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026