

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Immunoprin 75 mg filmsko obložene tablete
Immunoprin 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg azatioprina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 54,15 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg azatioprina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 72,20 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

75 mg filmsko obložena tableta:

Svetlo rumena, okrogla tableta z razdelilno zarezo.

100 mg filmsko obložena tableta:

Svetlo rumena, ovalna tableta z razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka, vendar temu ni namenjena (glejte poglavje 4.2).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Azatioprin je indiciran v režimih imunosupresivnega zdravljenja kot dodatek k imunosupresivom, ki predstavljajo temeljno zdravljenje (osnovna imunosupresija).

Azatioprin je indiciran v kombinaciji z drugimi imunosupresivi za preprečevanje zavrnitve presajenega organa pri bolnikih z alogenim presadkom ledvice, jeter, srca, pljuč ali trebušne slinavke.

Azatioprin se uporablja kot imunosupresivni antimetabolit ali samostojno ali pogosteje v kombinaciji z drugimi učinkovinami (običajno kortikosteroidi) in/ali postopki, ki vplivajo na imunski odziv. Terapevtski učinek je lahko opazen šele po tednih ali mesecih in lahko vključuje učinek varčevanja s steroidi, s čimer se zmanjšajo toksični učinki, povezani z visokimi odmerki in dolgotrajno uporabo kortikosteroidov.

Azatioprin je indiciran bodisi samostojno bodisi v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali drugimi zdravili in postopki pri hudih oblikah naslednjih bolezni, pri bolnikih, ki ne prenašajo steroidov ali so odvisni od steroidov in pri katerih je terapevtski odziv nezadosten, kljub zdravljenju z visokimi odmerki steroidov:

- hud aktiven revmatoidni artritis, ki ga ni mogoče obvladovati z manj toksičnimi zdravili (DMARDs - *disease modifying anti-rheumatic drugs*)
- huda ali zmerno huda vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis)
- sistemski eritematozni lupus
- dermatomiozitis in polimiozitis
- avtoimunski kronični aktivni hepatitis
- nodozni poliarteritis
- avtoimunska hemolitična anemija
- kronična refraktarna idiopatska trombocitopenična purpura

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Presaditev - odrasli:

Glede na izbrani imunosupresivni režim, lahko prvi dan zdravljenja damo dnevni odmerek do 5mg/kg telesne mase. Vzdrževalni dnevni odmerek je lahko v razponu od 1-4 mg/kg telesne mase in mora biti prilagojen kliničnim potrebam in hematološki toleranci.

Izkušnje kažejo, da je treba zaradi tveganja zavrnitve presadka, zdravljenje z zdravilom Immunoprin vzdrževati za nedoločen čas, tudi če so potrebni le majhni odmerki zdravila.

Druga stanja - odrasli:

V splošnem je začetni odmerek od 1-3 mg/kg telesne mase/dan in ga je treba prilagoditi glede na klinični odziv (ki je lahko viden šele po tednih ali mesecih) in hematološko toleranco.

Ko je terapevtski učinek opazen, je treba razmisliti o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najnižjo raven, ki je potrebna za vzdrževanje tega terapevtskega učinka.

Če se bolnikovo stanje v treh do šestih mesecih ne izboljša, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

Potreben vzdrževalni odmerek je lahko v razponu od manj kot 1 mg/kg telesne mase/dan do 3 mg/kg telesne mase/dan, odvisno od kliničnega stanja, ki ga zdravimo, in individualnega odziva bolnika, vključno s hematološko toleranco.

Pri bolnikih z vnetno boleznijo je treba razmisliti o trajanju zdravljenja najmanj dvanajst mesecev. Odziv na zdravljenje morda ne bo klinično očiten do preteka treh do štirih mesecev zdravljenja.

Za zdravljenje kroničnega aktivnega hepatitisa je običajni odmerek med 1,0 in 1,5 mg/kg telesne mase/dan.

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z insuficienco ledvic in/ali jeter je treba razmisliti o zmanjšanju odmerjanja. Azatioprin je kontraindiciran pri hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija:

Zaradi nezadostnega števila podatkov uporaba azatioprina ni priporočljiva za zdravljenje juvenilnega kroničnega artritisa, sistemskega eritematoznega lupusa, dermatomiozitisa in nodoznega poliartritisa.

Za druge indikacije se priporočeno odmerjanje nanaša tako na otroke in mladostnike, kakor tudi na odrasle.

Otroci s prekomerno telesno maso

Pri otrocih s prekomerno telesno maso bodo morda potrebni odmerki na zgornji meji razpona odmerka, zato je priporočljivo skrbno spremljanje odziva na zdravljenje (glejte poglavje 5.2).

Starejši

O prenašanju azatioprina pri starejših ni specifičnih podatkov. Priporočljivo je spremljanje delovanja ledvic in jeter ter v primeru okvare zmanjšanje odmerka (za preiskave krvne slike glejte poglavje 4.4).

Medsebojna delovanja z zdravili

Pri sočasni uporabi azatioprina in alopurinola, oksipurinola ali tiopurinola, je treba zmanjšati odmerek azatioprina na četrtno prvotnega odmerka (glejte poglavje 4.5).

Lahko traja tedne ali mesece preden je terapevtski učinek opazen.

Zdravilo se lahko uporablja skozi daljše obdobje, razen če ga bolnik ne prenaša.

Prenehanje zdravljenja z azatioprinom mora vedno potekati postopoma in pod skrbnim nadzorom.

Delitvi tablet se je treba izogibati. Če so delitve tablet morda potrebne, se izogibajte stiku s kožo in vdihavanju delcev tablet (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za ustrezno dolgotrajno odmerjanje morate, če je to potrebno, uporabiti druga zdravila z nižjimi jakostmi azatioprina.

Bolniki s pomanjkanjem TPMT

Pri bolnikih s podedovano majhno aktivnostjo tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) ali brez nje je tveganje za hudo toksičnost azatioprina pri običajnih odmerkih azatioprina povečano, zato je pri njih odmerek običajno treba znatno zmanjšati. Optimalni začetni odmerek za bolnike s homozigotnim pomanjkanjem ni bil določen (glejte poglavje 4.4: Spremljanje in poglavje 5.2).

Večina bolnikov s heterozigotnim pomanjkanjem TPMT lahko prenaša priporočene odmerke azatioprina, vendar je pri nekaterih potrebno odmerek zmanjšati. Na voljo so genotipske in fenotipske preiskave TPMT (glejte poglavje 4.4: Spremljanje in poglavje 5.2).

Bolniki z varianto NUDT15

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je običajno potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri homozigotnih variantah NUDT15 (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja s 6-merkaptopurinom se lahko izvede genotipizacija variant NUDT15. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tableto je potrebno vzeti z najmanj enim kozarcem tekočine (200 ml).

Tablete je potrebno vzeti najmanj 1 uro pred ali 3 ure po zaužitju hrane ali mleka (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti: Absorpcija).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino azatioprin, 6-merkaptopurin (presnovek azatioprina) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- hude okužbe
- resne okvare delovanja jeter ali kostnega mozga
- pankreatitis
- živa cepiva, zlasti cepiva proti tuberkulozi (BCG), črnim kozam, rumeni mrzlici
- nosečnost, razen če korist upravičuje tveganje (glejte poglavje 4.6)
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Cepljenje z uporabo živega cepiva bi lahko pri osebah z oslABLJENIM imunskim sistemom povzročilo okužbo. Zato je priporočljivo, da bolniki ne prejmejo živih cepiv do še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja z azatioprinom (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba ribavirina in azatioprina ni priporočljiva. Ribavirin lahko zmanjša učinkovitost in poveča toksičnost azatioprina (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje

Pri uporabi azatioprina obstajajo določena tveganja, zato se sme predpisati samo, če je mogoče bolnika skozi celoten čas zdravljenja ustrezno spremljati glede pojava toksičnih učinkov.

Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju hematološkega odziva in zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najmanjši odmerek, ki je potreben za klinični odziv.

V prvih 8 tednih zdravljenja je priporočljivo opravljati preiskave celotne krvne slike, vključno s trombociti, enkrat na teden ali pogosteje:

- če se uporabi visok odmerek
- pri starejših ljudeh
- če je okvarjeno delovanje ledvic
- če je blago do zmerno okvarjeno delovanje jeter
- če je okvarjeno delovanje kostnega mozga in
- pri bolnikih s hipersplenizmom.

Pogostnost določanja celotne krvne slike se lahko kasneje tekom zdravljenja zmanjša, vendar je priporočljivo, da se izvaja enkrat na mesec ali vsaj v intervalih, ki niso daljši od 3 mesecev.

Pri prvih znakih nenormalnega padca števila krvnih celic je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, ker se lahko zmanjševanje števila levkocitov in trombocitov nadaljuje tudi po prekinitvi zdravljenja.

Bolnikom, ki prejemajo azatioprin, je treba naročiti, naj nemudoma poročajo o razjedah v grlu, zvišani telesni temperaturi ali kakršnih koli znakih okužbe, o nepričakovanih podplutbah ali krvavitvah ali drugih manifestacijah depresije kostnega mozga. Supresija kostnega mozga je reverzibilna, če se azatioprin ukine dovolj zgodaj.

Azatioprin je hepatotoksičen, zato je treba med zdravljenjem redno spremljati delovanje jeter. Pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter ali tistih, ki prejemajo drugo potencialno hepatotoksično zdravljenje, je lahko priporočljivo pogostejše spremljanje.

Bolniku je treba naročiti, naj nemudoma prekine zdravljenje z azatioprinom, če se pojavi zlatenica.

Pri sočasni uporabi azatioprina in spodaj naštetih zdravil je potrebno skrbno spremljanje števila krvnih celic:

- alopurinol, oksipurinol ali tiopurinol (glejte poglavji 4.2 in 4.5);
- derivati aminosalicilata, npr. olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin (glejte poglavje 4.5);
- zaviralci ACE, cimetidin ali indometacin (glejte poglavje 4.5);

- citostatična/mielosupresivna zdravila (glejte poglavje 4.5).

Nekateri posamezniki (okrog 10 % bolnikov) z dednim pomankanjem encima tiopurinska metiltransferaza (TPMT) so lahko neobičajno dovzetni za mielosupresivni učinek azatioprina in pri njih se lahko po začetku zdravljenja z azatioprinom razvije nagla depresija kostnega mozga. Stanje lahko še poslabša sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin. Poročali so tudi, da zmanjšana aktivnost TPMT poveča tveganje za sekundarno levkemijo in mielodisplazijo pri posameznikih, ki prejemajo 6-merkaptopurin (aktivni presnovek azatioprina) v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.8). Nekateri laboratoriji nudijo testiranje za pomanjkanje TPMT, vendar za te teste ni dokazov, da bi identificirali vse bolnike s tveganjem za hudo toksičnost. Zato je še vedno potrebno skrbno spremljanje števila krvnih celic.

Odmerek azatioprina bo morda potrebno zmanjšati, ko se to zdravilo uporablja sočasno z drugimi zdravili, katerih primarna ali sekundarna toksičnost je mielosupresija (glejte poglavje 4.5, Citostatična/mielosupresivna zdravila).

Bolniki z varianto NUDT15

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so ob konvencionalnih odmerkih tiopurina izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi 6-merkaptopurina, kot sta zgodnja levkopenija in alopecija. Običajno je potrebno zmanjšanje odmerka, predvsem pri bolnikih s homozigotnimi variantami NUDT15 (glejte poglavje 4.2). Pogostnost NUDT15 c.415C>T je odvisna od etnične pripadnosti, približno 10 % pri bolnikih iz Vzhodne Azije, 4 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0 % pri Afričanih. V vsakem primeru je potrebno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

Okvara ledvic in/ali jeter

Pri uporabi azatioprina pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter je priporočljiva previdnost. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka in skrbno spremljati hematološki odziv (glejte poglavje 4.2).

Lesch-Nyhanov sindrom

Maloštevilni podatki kažejo, da bolniki s pomanjkanjem hipoksantin gvanin fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom) od azatioprina nimajo koristi. Glede na to, da je pri teh bolnikih presnova spremenjena, uporaba azatioprina ni priporočljiva.

Mutagenost in kancerogenost

Tako pri moških kot pri ženskah, zdravljenih z azatioprinom, so dokazali pojav kromosomskih nepravilnosti. Vlogo azatioprina pri razvoju teh nepravilnosti je težko oceniti. Kromosomske nepravilnosti, ki sčasoma izzvenijo, so bile dokazane v limfocitih potomcev bolnikov, ki so bili zdravljeni z azatioprinom. Razen v zelo redkih primerih pri potomcih bolnikov, ki so bili zdravljeni z azatioprinom, niso opazili očitnih fizičnih znakov teh nepravilnosti. Za azatioprin in dolgovalovno ultravijolično svetlobo se je izkazalo, da imata sinergistični klastogeni učinek pri bolnikih, zdravljenih z azatioprinom zaradi različnih bolezni.

Kancerogenost (glejte tudi poglavje 4.8)

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, vključno z azatioprinom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih bolezni, predvsem kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkoma (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka materničnega vratu *in situ*. Kaže, da je povečano tveganje povezano s stopnjo in trajanjem imunosupresije. Poročali so, da ukinitvev imunosupresivnega zdravljenja lahko zagotovi delno regresijo limfoproliferativne bolezni.

Zato je treba režim zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri čemer so poročali

tudi o smrtnih izidih. Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV).

Kot je običajno za bolnike s povečanim tveganjem za kožnega raka, je treba omejiti izpostavljenost sončni in UV svetlobi, bolniki morajo nositi zaščitna oblačila in uporabljati sončno kremo z visokim zaščitnim faktorjem.

Obstajajo poročila o hepatospleničnem limfomu celic T, kadar je bil azatioprin uporabljen samostojno ali v kombinaciji z zaviralci TNF ali drugimi imunosupresivi. Čeprav se je večina poročenih primerov pojavila pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, so poročali tudi o primerih zunaj te populacije (glejte poglavje 4.8)

Sindrom aktivacije makrofagov

Sindrom aktivacije makrofagov (MAS - *Macrophage activation syndrome*) je znana življenjsko ogrožajoča motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo (IBD - *inflammatory bowel disease*). Pri uporabi azatioprina se dovzetnost za razvoj tega stanja lahko poveča. Če se MAS pojavi ali se nanj sumi, je treba čim prej začeti z oceno in zdravljenjem, zdravljenje z azatioprinom pa je treba prekiniti. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužb, kot sta okužba z EBV in citomegalovirusom (CMV), ki sta znana sprožilca MAS.

Okužba z virusom *Varicella zoster* (glejte tudi poglavje 4.8).

Okužba z virusom *Varicella zoster* (VZV; norice in herpes zoster) lahko med uporabo imunosupresivov postane resna. Potrebna je previdnost zlasti v zvezi z naslednjim:

Pred začetkom uporabe imunosupresivov mora zdravnik, ki je predpisal zdravilo, preveriti, ali je imel bolnik v preteklosti VZV.

Pri določanju predhodne izpostavljenosti je lahko koristno serološko testiranje. Bolniki, ki v preteklosti niso bili izpostavljeni, se morajo izogibati stiku s posamezniki, ki imajo norice ali herpes zoster.

Če je bolnik izpostavljen VZV, je potrebna posebna skrb za preprečevanje razvoja noric ali herpes zostra. Razmisliti je potrebno o pasivni imunizaciji z imunoglobulinom *Varicella zoster* (VZIG).

Če je bolnik okužen z VZV, je treba uvesti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo protivirusno zdravljenje in podporno oskrbo.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so azatioprin prejeli z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o PML, oportunistični okužbi, ki jo povzroča virus JC. Pri prvih znakih ali simptomih, ki kažejo na PML, je treba zdravljenje z imunosupresivi ustaviti in stanje ustrezno ovrednotiti za določitev diagnoze (glejte poglavje 4.8).

Zaviralci ksantin-oksidade

Kadar alopurinol, oksipurinol in/ali tiopurinol dajemo skupaj z azatioprinom, je treba odmerek azatioprina zmanjšati na četrtino prvotnega odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hepatitis B (glejte poglavje 4.8)

Pri nosilcih hepatitisa B (opredeljenih kot bolniki, ki so pozitivni na površinski antigen hepatitisa B [HBsAg] več kot šest mesecev) ali pri bolnikih z dokumentirano preteklo okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), ki prejemajo imunosupresive, obstaja tveganje za reaktivacijo replikacije HBV, ki se kaže z asimptomatskimi povečanji ravni HBV DNK in ALT v serumu. Razmislite lahko o lokalnih smernicah, vključno s profilaktičnim zdravljenjem s peroralnimi učinkovinami proti HBV.

Mišični relaksanti

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi azatioprina in mišičnih relaksantov, kot so atrakurij, rokuronij, cisatrakurij ali suksametonij (znan tudi kot sukcinilholin) (glejte poglavje

4.5). Anesteziologi morajo pred kirurškim posegom preveriti, ali njihovi bolniki prejemajo azatioprin.

Laktoza

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

Zdravilo Immunoprin vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepiva

Imunosupresivno delovanje azatioprina bi lahko privedlo do atipičnega in potencialno škodljivega odziva na živa cepiva. Zato je priporočljivo, da bolniki ne prejmejo živih cepiv do še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja z azatioprinom (glejte poglavje 4.4.).

Možen je oslavljen odziv na neživa cepiva; tak odziv na cepivo proti hepatitisu B je bil opažen pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo azatioprina in kortikosteroidov.

Majhna klinična študija je pokazala, da uporaba standardnih terapevtskih odmerkov azatioprina nima škodljivega vpliva na odziv na polivalentno pnevmokokno cepivo, kar so ocenili na podlagi povprečne koncentracije antikapsularnih specifičnih protiteles.

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na azatioprin

Ribavirin

Ribavirin zavira encim inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH), kar vodi do zmanjšane nastajanja aktivnih 6-tiogvaninskih nukleotidov. Po sočasni uporabi azatioprina in ribavirina so poročali o hudi mielosupresiji, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Citostatična/mielosupresivna zdravila (glejte poglavje 4.4)

Kadar je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi citostatičnih zdravil ali zdravil, ki imajo lahko mielosupresiven učinek, kot je penicilamin. To velja tudi za mielosupresivno zdravljenje, ki se je zaključilo le kratek čas pred začetkom zdravljenja z azatioprinom. Obstajajo nasprotujoča si poročila o medsebojnem delovanju med azatioprinom in kotrimoksazolom, ki privede do resnih hematoloških nepravilnosti.

Obstajajo poročila o primerih, ki kažejo, da se lahko hematološke nepravilnosti razvijejo zaradi sočasne uporabe azatioprina in zaviralcev ACE.

Obstajajo mnenja, da imata lahko cimetidin in indometacin mielosupresivne učinke, ki jih lahko sočasna uporaba azatioprina še okrepi.

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidade

Alopurinol, oksipurinol in tiopurinol zavirajo delovanje ksantin oksidaze, kar povzroči zmanjšano pretvorbo biološko aktivne 6-tioinozinske kisline v biološko neaktivno 6-tiosečno kislino.

Pri sočasni uporabi alopurinola, oksipurinola in/ali tiopurinola s 6-merkaptopurinom ali azatioprinom je treba odmerek 6-merkaptopurina in azatioprina zmanjšati na 25 % prvotnega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Na podlagi predkliničnih podatkov lahko drugi zaviralci ksantin-oksidade, kot je febuksostat, podaljšajo delovanje azatioprina, kar bi lahko okrepilo supresijo kostnega mozga. Sočasna uporaba ni priporočljiva, ker podatki ne zadostujejo za določitev ustreznega zmanjšanja odmerka azatioprina.

Aminosalicilat

Obstajajo *in vitro* in *in vivo* dokazi, da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin) zavirajo encim TPMT, zato bo morda potrebno pri sočasni uporabi z derivati aminosalicilata razmisliti o manjših odmerkih azatioprina (glejte tudi poglavje 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² peroralno) je povečal AUC 6-merkaptopurina za približno 31 %, metotreksat (2 g/m² ali 5 g/m² intravensko) pa je povečal AUC 6-merkaptopurina za 69 % oziroma 93 %. Kadar se azatioprin uporablja sočasno z velikim odmerkom metotreksata, je zato treba odmerek prilagoditi, da se vzdržuje ustrezno število levkocitov.

Drugi imunosupresivi

Če se azatioprin uporablja v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, kot sta ciklosporin ali takrolimus, je treba upoštevati večje tveganje za čezmerno imunosupresijo.

Infliksimumab

Med azatioprinom in infliksimumabom so opazili medsebojno delovanje. Bolniki, ki so prejeli azatioprin, so v prvih tednih po infuziji infliksimumaba imeli prehodna povečanja ravni 6-TGN (6-tiogvaninski nukleotid, aktivni presnovek azatioprina) in zmanjšano povprečno število levkocitov, kar se je po treh mesecih vrnilo na prejšnje ravni.

Učinki azatioprina na druga zdravila

Antikoagulant

Pri sočasni uporabi z azatioprinom so poročali o zaviranju antikoagulacijskega učinka varfarina in fenprokumona, zato bodo morda potrebni večji odmerki antikoagulanta. Pri sočasni uporabi antikoagulantov in azatioprina je priporočljivo skrbno spremljanje koagulacijskih testov.

Mišični relaksanti

Obstajajo klinični dokazi, da azatioprin nasprotuje učinkom ne-depolarizirajočih mišičnih relaksantov, kot so kurare, d-tubokurarin in pankuronij. Eksperimentalni podatki potrjujejo, da azatioprin odpravi živčnomišično blokado, ki jo povzroča d-tubokurarin, in kažejo, da azatioprin okrepi živčnomišično blokado, ki jo povzročajo depolarizirajoča zdravila (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Specifični učinek zdravljenja z azatioprinom na plodnost pri ljudeh ni znan.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da pride pri uporabi azatioprina do malformacij. Študije embriotoksičnosti so pokazale, da ima azatioprin teratogene ali embrioletalne učinke pri različnih živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3).

Pokazalo se je, da azatioprin in njegovi presnovki v veliki meri prehajajo iz matere v plod preko placente in amnijske ovojnice. Azatioprina se ne sme dajati bolnicam, ki so noseče ali bodo verjetno zanosile v bližnji prihodnosti, brez skrbne ocene razmerja med tveganjem in koristmi.

Pri številnih novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo prejemale azatioprin, so poročali o levkopeniji in/ali trombocitopeniji. V času nosečnosti je priporočljiva dodatna skrb pri spremljanju krvne slike matere in zmanjšanje odmerka v primeru levkopenije. Moški in

ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj tri mesece po zaključku zdravljenja z azatioprinom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

To velja tudi za bolnike z zmanjšano plodnostjo zaradi kronične uremije, saj se po transplantaciji stanje običajno normalizira.

Poročali so, da azatioprin vpliva na učinkovitost intrauterinih kontracepcijskih vložkov. Zato je priporočljiva uporaba drugih ali dodatnih kontracepcijskih ukrepov.

Po izpostavljenosti azatioprinu v kombinaciji s prednizonom *in utero*, so opazili začasno zmanjšanje imunske funkcije. V primerih sočasnega zdravljenja z azatioprinom in prednizonom so poročali o zastoju intrauterine rasti in prezgodnjem porodu. Dolgoročne posledice teh lastnosti azatioprina niso znane, vendar je veliko otrok, ki so bili izpostavljeni učinkovini *in utero*, zdaj doseglo starost deset let brez poročil o kakršnih koli težavah.

Dojenje

6-merkaptopurin, ki je aktivni presnovek azatioprina, so odkrili v kolostrumu in mleku žensk, ki so se zdravile z azatioprinom. Dojenje in sočasna uporaba azatioprina sta kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov o vplivu azatioprina na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Škodljivega vpliva na te dejavnosti iz farmakoloških lastnosti zdravila ni mogoče predvideti.

4.8 Neželeni učinki

Pri približno 15 % bolnikov lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov.

Vrsta, pogostnost in resnost neželenih učinkov so lahko odvisni od odmerka azatioprina in trajanja zdravljenja, kakor tudi od osnovne bolezni ali sočasnega zdravljenja.

Glavni neželeni učinek azatioprina je od odmerka odvisna, običajno reverzibilna, depresija delovanja kostnega mozga, ki se odraža kot levkopenija, trombocitopenija in anemija. Levkopenija se lahko pojavi pri več kot 50 % vseh bolnikov, ki se zdravijo z običajnimi odmerki azatioprina.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: Virusne, glivične in bakterijske okužbe pri bolnikih s presadkom, ki prejemajo azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

Občasni: Virusne, glivične in bakterijske okužbe pri drugih populacijah bolnikov.

Bolniki, ki so prejeli azatioprin samostojno ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, zlasti s kortikosteroidi, so kazali povečano dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo z noricami, virusom herpes zoster in drugimi povzročitelji okužb (glejte tudi poglavje 4.4).

Zelo redki: Po uporabi azatioprina v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih PML, povezane z virusom JC (glejte poglavje 4.4).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Redki: Novotvorbe, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, kožnim rakom (melanomskim in nemelanomskim), sarkomom (Kaposijevim in ne-Kaposijevim) in rakom materničnega vratu *in situ*, akutno mieloično levkemijo in mielodisplazijo (glejte tudi poglavje 4.4).

Tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih bolezni, zlasti kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkomov (Kaposijevih in ne-Kaposijevih) in raka materničnega vratu *in situ* je povečano pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, zlasti pri bolnikih po presaditvi, ki prejemajo agresivno zdravljenje. Zato se mora takšno zdravljenje vzdrževati z najmanjšimi še učinkovitimi odmerki. Zdi se, da je povečano tveganje za razvoj ne-Hodgkinovih limfomov pri imunokompromiranih bolnikih z revmatoidnim artritisom, v primerjavi s splošno populacijo, vsaj deloma povezano s samo boleznijo.

Obstajajo redka poročila o akutni mieloični levkemiji in mielodisplaziji (nekatera v povezavi s kromosomskimi nepravilnostmi).

Zelo redki: Hepatosplenični limfom celic T pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, ki jemljejo azatioprin v kombinaciji z zaviralci TNF.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: depresija delovanja kostnega mozga; levkopenija

Pogosti: trombocitopenija

Občasni: anemija

Redki: agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastna anemija, eritroidna hipoplazija

Azatioprin bi lahko bil povezan z od odmerka odvisno, običajno reverzibilno, depresijo delovanja kostnega mozga, ki se najpogosteje odraža kot levkopenija, včasih pa tudi kot anemija in trombocitopenija in redko kot agranulocitoza, pancitopenija in aplastična anemija. To se zlasti pojavi pri bolnikih s predispozicijo za mielotoksičnost, kot so bolniki s pomanjkanjem TPMT in insuficienco ledvic ali jeter, in pri bolnikih, ki jim niso uspeli zmanjšati odmerka azatioprina ob sočasnem zdravljenju z alopurinolom.

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom se je pojavilo reverzibilno, od odmerka odvisno povečanje povprečnega volumna eritrocita in povprečne količine hemoglobina v eritrocitu. Opazili so tudi megaloblastne spremembe kostnega mozga, huda megaloblastna anemija in eritroidna hipoplazija pa sta redki.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivostne reakcije

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Po jemanju azatioprina so občasno poročali o več različnih kliničnih sindromih, za katere se zdi, da so idiosinkratična oblika preobčutljivosti. Klinične značilnosti vključujejo splošno slabo počutje, omotico, navzeo, bruhanje, drisko, povišano telesno temperaturo, otrdelost, eksantem, izpuščaj, vaskulitis, mialgijo, artralgijo, znižan krvni tlak, motnje delovanja ledvic, motnje v delovanju jeter in holestazo (glejte Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov).

V številnih primerih je ponovna izpostavljenost zdravilu potrdila povezavo z azatioprinom.

Takojšnje prenehanje zdravljenja z azatioprinom in po potrebi uvedba podpornih cirkulacijskih ukrepov, sta v večini primerov privedla do okrevanja.

Drugi očitni osnovni patološki vzroki so prispevali k zelo redkim primerom smrti.

Po pojavu preobčutljivostne reakcije na azatioprin je treba pri vsakem posamezniku skrbno presoditi o nujnosti nadaljevanja zdravljenja z azatioprinom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: reverzibilni pnevmonitis

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea

Občasni: pankreatitis

Zelo redki: Poročali so o kolitisu, divertikulitisu in perforaciji črevesja pri bolnikih s presajenimi organi in o hudi driski pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo.

Pri manjšem številu bolnikov se je po prvem jemanju azatioprina pojavila navzea. Kot kaže, se temu lahko izognemo z jemanjem tablet po jedi.

Pri bolnikih s presajenimi organi, ki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, so opisali resne zaplete, vključno s kolitisom, divertikulitisom in perforacijo črevesja. Vendar etiologija ni jasno dokazana. Lahko so vpleteni veliki odmerki kortikosteroidov. Pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom zaradi vnetne črevesne bolezni, so poročali o hudi driski, ki se ponavlja ob ponovni uporabi azatioprina.

Pri majhnem deležu bolnikov, ki so se zdravili z azatioprinom, so poročali o pankreatitisu, zlasti pri bolnikih z ledvičnim presadkom in bolnikih s potrjeno vnetno črevesno boleznijo. Pankreatitis je težko povezati z jemanjem enega določenega zdravila, čeprav je ponovna uporaba v nekaterih primerih potrdila povezavo z azatioprinom.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: holestaza in poslabšanje izvidov testov delovanja jeter

Redki: življenjsko ogrožajoča poškodba jeter

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom so občasno poročali o holestazi in poslabšanju delovanja jeter, ki sta po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna.

Obstaja možnost povezave s simptomi preobčutljivostne reakcije (glejte Bolezni imunskega sistema).

Redko, vendar življenjsko ogrožajočo poškodbo jeter, povezano s kronično uporabo azatioprina, so opisali primarno pri bolnikih s presadki. Histološki izvidi vključujejo sinusoidno dilatacijo, peliozo jeter, veno-okluzivno bolezen in nodularno regenerativno hiperplazijo. Če obstaja klinični sum na veno-okluzivno bolezen, je treba trajno ukiniti zdravljenje z azatioprinom. V nekaterih primerih je ukinitve zdravljenja z azatioprinom privedla do začasnega ali trajnega izboljšanja jetrne histologije in simptomov.

Bolezni kože in podkožja

Redki: alopecija

Pri bolnikih, ki so prejeli azatioprin in druge imunosupresive so večkrat opisali izgubo las. V številnih primerih se je stanje spontano popravilo kljub nadaljevanju zdravljenja. Povezava med alopecijo in zdravljenjem z azatioprinom je negotova.

Neznana: akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), fotosenzitivna reakcija

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

Simptomi in znaki

Nepojasnjena okužba, razjeda žrela, modrice in krvavitve so glavni znaki prevelikega odmerjanja azatioprina in so posledica depresije delovanja kostnega mozga, ki je lahko največja po 9 do 14 dneh. Ti znaki bodo verjetno bolj izraženi pri kroničnem prevelikem odmerjanju kot po enkratnem akutnem prevelikem odmerku.

Poročali so o bolniku, ki je zaužil enkratni prevelik odmerek 7,5 g azatioprina. Takojšnji toksični učinki tega prevelikega odmerjanja so bili navzea, bruhanje in driska, ki so jim sledile blaga levkopenija in blage nepravilnosti delovanja jeter. Okrevanje je potekalo brez težav.

Zdravljenje

Ker ni specifičnega antidota, je treba skrbno spremljati krvno sliko in po potrebi uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj z ustrezno transfuzijo krvi. Aktivni ukrepi (kot je uporaba aktivnega oglja) morda ne bodo učinkoviti v primeru prevelikega odmerjanja azatioprina, razen če se postopek lahko izvede v 60 minutah po zaužitju. Nadaljnje ukrepanje mora potekati, kot je klinično indicirano ali po priporočilih nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo. Pomen dialize pri bolnikih, ki so zaužili prevelik odmerek azatioprina ni znan, čeprav azatioprin delno lahko odstranimo z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX01.

Mehanizem delovanja

Azatioprin je predzdravilo 6-merkaptopurina (6-MP). 6-MP je neaktiven, vendar deluje kot antagonist purina in za imunosupresijo potrebuje privzem v celice in intracelularni anabolizem v tiogvaninske nukleotide (TGN). TGN in drugi presnovki (kot so 6-metilmerkaptopurinski ribonukleotidi) zavirajo sintezo purina *de novo* in interkonverzije purinskih nukleotidov. TGN se tudi vključujejo v nukleinske kisline, kar prispeva k imunosupresivnemu učinku zdravila. Drugi potencialni mehanizmi delovanja azatioprina vključujejo zaviranje številnih poti v biosintezi nukleinskih kislin, kar preprečuje proliferacijo celic, ki sodelujejo pri določanju in jačanju imunskega odziva.

Zaradi teh mehanizmov je lahko terapevtski učinek azatioprina viden šele po nekaj tednih ali mesecih zdravljenja.

Aktivnost metilnitroimidazolnega dela še ni dokončno definirana. Vendar kaže, da v številnih sistemih spremeni aktivnost azatioprina v primerjavi z aktivnostjo 6-MP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija azatioprina je nepopolna in spremenljiva. Mediana (razpon) absolutne biološke uporabnosti 6-MP po dajanju 50 mg azatioprina je 47 % (27 % - 80 %). Obseg absorpcije azatioprina je vzdolž gastrointestinalnega trakta, vključno z želodcem, jejunomom in cekumom, primerljiv. Vendar pa se obseg absorpcije 6-MP po dajanju azatioprina spreminja

in se razlikuje med mesti absorpcije, z največjim obsegom absorpcije v jejunumu, nato v želodcu in nazadnje v cekumu.

Čeprav ni raziskav glede vpliva hrane na absorpcijo azatioprina, so izvedli farmakokinetične študije s 6-MP, ki so relevantne za azatioprin. Srednja relativna biološka uporabnost 6-MP je bila približno 26 % manjša po zaužitju s hrano in mlekom, v primerjavi z jemanjem zjutraj na tešče. 6-MP ni stabilen v mleku zaradi prisotnosti ksantin oksidaze (30 % razgradnja v 30 minutah). Azatioprin je treba jemati vsaj 1 uro pred ali 3 ure po zaužitju hrane ali mleka (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve azatioprina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) ni znan. Povprečni (\pm SD) navidezni V_{dss} 6-MP je $0,9 (\pm 0,8)$ l/kg, čeprav je to lahko podcenjeno, ker se 6-MP presnavlja v celotnem telesu (in ne samo v jetrih).

Po intravenski ali peroralni uporabi 6-MP so koncentracije 6-MP v cerebrospinalni tekočini majhne ali zanemarljive.

Biotransformacija

Azatioprin se *in vivo* hitro razgradi z glutation-S-transferazo v 6-MP in metilnitroimidazolni del. 6-MP hitro prehaja skozi celične membrane in se v veliki meri presnavlja preko mnogih presnovnih poti z več koraki do aktivnih in neaktivnih presnovkov, pri čemer ne prevladuje noben encim. Zaradi kompleksne presnove inhibicija enega encima ne pojasni vseh primerov pomanjkanja učinkovitosti in/ali izrazite mielosupresije. Prevladujoči encimi, ki so odgovorni za presnovo 6-MP ali njegovih presnovkov so: polimorfni encim tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) (glejte poglavje 4.5: Aminosalicilat), ksantin oksidaza (glejte poglavje 4.5: Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol), inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) (glejte poglavje 4.5: Ribavirin) in hipoksantin gvanin fosforiboziltransferaza (HPRT). Dodatni encimi, ki sodelujejo pri nastajanju aktivnih in neaktivnih presnovkov, so: gvanozin monofosfat sintetaza (GMPS, ki tvori TGN) in inozin trifosfat pirofosfataza (ITPase). Sam azatioprin se presnavlja tudi z aldehyd oksidazo do nastanka 8-hidroksiazatioprina, ki je lahko aktiven. Obstajajo tudi številni neaktivni presnovki, ki nastanejo preko drugih poti. Obstajajo dokazi, da polimorfizmi genov, ki kodirajo različne encimske sisteme, vključene v presnovo azatioprina, lahko napovedujejo neželene učinke zdravil na zdravljenje z azatioprinom. Aktivnost tiopurinske S-metil transferaze (TPMT) je obratno sorazmerna s koncentracijo tiogvanin nukleotida, ki izhaja iz 6-MP v eritrocitih, pri čemer večje koncentracije tiogvanin nukleotida povzročijo večje zmanjšanje v številu levkocitov in nevtrofilcev. Pri posameznikih s pomanjkanjem TPMT pride do zelo velikih citotoksičnih koncentracij tiogvanin nukleotida.

S testiranjem genotipa lahko določimo alelski vzorec bolnika. Trenutno 3 aleli, TPMT*2, TPMT*3A in TPMT*3C, predstavljajo približno 95 % posameznikov z zmanjšanimi stopnjami aktivnosti TPMT. Približno 0,3 % (1:300) bolnikov ima dva nefunkcionalna alela (homozigotno pomanjkanje) gena TPMT in ti bolniki imajo zaznано majhno aktivnost encima ali je sploh nimajo. Približno 10 % bolnikov ima en TPMT nefunkcionalen alel (heterozigotni), kar privede do majhne ali srednje aktivnosti TPMT. 90 % posameznikov pa ima normalno aktivnost TPMT z dvema funkcionalnima aleloma. Morda obstaja tudi skupina približno 2 % bolnikov, ki imajo zelo visoko aktivnost TPMT. S testiranjem fenotipa lahko določimo raven tiopurinskih nukleotidov ali aktivnost TPMT v eritrocitih, kar je tudi lahko informativno (glejte poglavje 4.4).

Izločanje

Po peroralni uporabi 100 mg ³⁵S-azatioprina se je po 24 urah 50 % radioaktivnosti izločilo v urin in 12 % v blatu. Glavna sestavina v urinu je bil neaktivni oksidirani presnovek, tiiosečna kislina. V obliki nespremenjene spojine (azatioprina) ali 6-MP se je v urinu izločilo manj kot 2 % uporabljenega odmerka. Azatioprin ima visoko ekstrakcijsko razmerje s celotnim očistkom več kot 3 l/min pri zdravih prostovoljcih. O ledvičnem očistku ali razpolovnem času

azatioprina ni podatkov. Ledvični očistek 6-MP in razpolovni čas 6-MP pa sta 191 ml/min/m² in 0,9 ur.

Posebne populacije bolnikov

Starejši ljudje

Specifičnih študij pri starejših niso izvedli (glejte poglavje 4.2).

Otroci s prekomerno telesno maso

V klinični študiji v ZDA so 18 otrok (starih od 3 do 14 let) enakomerno razdelili v dve skupini; ali v skupino z razmerjem med telesno maso in višino nad 75. percentilom ali pod 75. percentilom. Vsak otrok je bil na vzdrževalnem zdravljenju s 6-MP, odmerek pa je bil izračunan na podlagi njegove telesne površine. Povprečna vrednost AUC (0 - ∞) 6-MP v skupini nad 75. percentilom je bila 2,4-krat manjša kot v skupini pod 75. percentilom. Zato bodo morda otroci s prekomerno telesno maso potrebovali odmerke azatioprina na zgornji meji razpona odmerka, priporočljivo pa je tudi skrbno spremljanje odziva na zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Študije z azatioprinom niso pokazale razlik v farmakokinetiki 6-MP pri uremičnih bolnikih v primerjavi z bolniki z ledvičnim presadkom. Ker je o aktivnih presnovkih azatioprina pri bolnikih z okvaro ledvic malo znanega, je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2). Azatioprin in/ali njegovi presnovki se izločajo s hemodializo, pri čemer se med 8-urno dializo izloči približno 45 % radioaktivno označenih presnovkov.

Bolniki z okvaro jeter

Študijo z azatioprinom so izvedli pri treh skupinah bolnikov z ledvičnim presadkom: pri bolnikih brez bolezni jeter, pri bolnikih z okvaro jeter (vendar brez ciroze) in pri bolnikih z okvaro jeter in cirozo. Študija je pokazala, da je bila izpostavljenost 6-merkaptopurinu 1,6-krat večja pri bolnikih z okvaro jeter (vendar brez ciroze) in 6-krat večja pri bolnikih z okvaro jeter in cirozo, v primerjavi z bolniki brez bolezni jeter. Zato je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri številnih živalskih vrstah z različno stopnjo dovzetnosti so opazili teratogenost in umrljivost zarodkov. Pri kuncih so dnevni odmerki od 5-15 mg/kg telesne mase, dani od 6. do 14. dneva brejosti, povzročili nepravilnosti okostja, pri miših in podganah pa so bili dnevni odmerki od 1-2 mg/kg telesne mase, dani od 3. do 12. dneva, letalni za zarodek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E 460)
laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K25 (E 1201)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E 470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete:
polivinilalkohol
smukec (E 553b)
makrogol 3350
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v polietilenski plastični vsebnik s polipropilensko navojno zaporko.

Velikosti pakiranj:
50 in 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje s tabletami z intaktno filmsko oblogo ni povezano z nikakršnim tveganjem. V tem primeru niso potrebni posebni varnostni ukrepi.

Vendar pa se mora s citotoksičnimi snovmi ravnati strogo v skladu z navodili, kadar zdravstveno osebje tablete razpolovi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Presežek zdravil in kontaminirani instrumenti morajo biti začasno shranjeni v vsebnikih, ki so jasno označeni. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestraße 11
4866 Unterach
Avstrija

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

H/11/00771/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 4. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 4. 7. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 7. 2020