

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Azafalk 50 mg filmsko obložene tablete
Azafalk 75 mg filmsko obložene tablete
Azafalk 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg, 75 mg ali 100 mg azatioprina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Azafalk 50 mg filmsko obložene tablete vsebuje 58 mg laktoze monohidrata.
Ena tableta zdravila Azafalk 75 mg filmsko obložene tablete vsebuje 87 mg laktoze monohidrata.
Ena tableta zdravila Azafalk 100 mg filmsko obložene tablete vsebuje 116 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rumena, okrogla in bikonveksna filmsko obložena tableta, z oznako »50«, »75« oziroma »100« na eni strani.

Dimenzije tablete so: 9,5 mm (Azafalk 50 mg), 10,0 mm (Azafalk 75 mg), 10,5 mm (Azafalk 100 mg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azafalk je indicirano za uporabo v shemah imunosupresivnega zdravljenja kot dodatek drugim imunosupresivnim zdravilom, ki tvorijo osnovo zdravljenja (osnovna imunosupresija).

Zdravilo Azafalk je indicirano za uporabo v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili za preprečevanje zavrnitve presadka pri bolnikih, ki so prejeli alogenski presadek ledvic, jeter, srca, pljuč ali trebušne slinavke. Poleg tega zmanjšuje potrebo po uporabi kortikosteroidov pri bolnikih s presajenimi ledvicami.

Azatioprin uporabljamo kot imunosupresivni antimetabolit, bodisi samostojno ali pa (pogosteje) v kombinaciji z drugimi zdravili (običajno kortikosteroidi) in posegi, ki vplivajo na imunski odziv. Učinek zdravljenja z njim je lahko viden šele po nekaj tednih ali mesecih in lahko zajema prihranek steroidov, s čimer zmanjšamo toksičnost zaradi uporabe velikih odmerkov kortikosteroidov in zaradi njihove daljše uporabe.

Azatioprin je samostojno oziroma pogosteje v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali drugimi zdravili in postopki, uporabljen s kliničnimi koristmi (ki lahko vključujejo zmanjšanje odmerka kortikosteroidov ali prekinitvev kortikosteroidov) pri delu bolnikov z naslednjimi boleznimi:

- hud aktiven revmatoidni artritis, ki ga ni mogoče obvladovati z manj toksičnimi zdravili (imunomodulirajoča zdravila – DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs)),
- huda ali zmerno huda vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen) ali ulcerozni kolitis,
- sistemski lupus eritematozus,

- dermatomiozitis in polimiozitis,
- avtoimunski kronični aktivni hepatitis,
- nodozni poliarteriitis,
- avtoimunska hemolitična anemija,
- na zdravljenje odporna kronična idiopatična trombocitopenična purpura.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Azatioprin se lahko jemlje s hrano ali na prazen želodec, vendar se morajo bolniki odločiti za en način uporabe. Pri nekaterih bolnikih se ob prvi uvedbi azatioprina pojavi navzea. Kot kaže, se pri peroralni uporabi navzea zmanjša, če bolnik tablete jemlje po obrokih. Vendar pa jemanje tablet azatioprina po obrokih lahko zmanjša peroralno absorpcijo, zato je pri jemanju na tak način treba razmisliti o spremljanju terapevtske učinkovitosti (glejte poglavje 4.8).

Odmerka se ne sme vzeti z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5). Azatioprin je treba vzeti najmanj 1 uro pred ali 2 uri po uživanju mleka ali mlečnih izdelkov.

Odmerjanje

Odrasli

Presaditev

Odvisno od izbrane imunosupresivne sheme lahko prvi dan zdravljenja bolniku daste odmerek do 5 mg/kg telesne mase/dan. Vzdrževalni odmerek naj bo v razponu od 1 do 4 mg/kg telesne mase/dan in ga je treba prilagoditi bolnikovim kliničnim potrebam in hematološki toleranci.

Izsledki raziskav kažejo, da je treba zaradi tveganja zavrnitve presadka zdravljenje z azatioprinom nadaljevati do konca življenja, tudi če bolnik potrebuje le majhne odmerke zdravila.

Druge indikacije

Na splošno je začetni odmerek zdravila od 1 do 3 mg/kg telesne mase/dan in ga je treba znotraj tega razpona prilagajati kliničnemu odzivu (ki včasih ni viden še nekaj tednov ali mesecev) in hematološki toleranci.

Če je odziv na zdravljenje viden, lahko zmanjšate vzdrževalni odmerek zdravila na najmanjšo raven, pri kateri se odziv še ohranja. Če se po treh do šestih mesecih bolnikovo stanje ne izboljša, mu lahko po lastni presoji zdravilo tudi ukinite.

Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) je treba razmisliti o najmanj 12-mesečnem zdravljenju, odziv na zdravljenje pa je lahko klinično opazen šele po treh do štirih mesecih zdravljenja.

Potrebni vzdrževalni odmerek se lahko giblje od manj kot 1 mg/kg telesne mase/dan do 3 mg/kg telesne mase/dan, odvisno od kliničnega stanja in posameznikovega odziva na zdravljenje, vključno s hematološko toleranco.

Odmerek za zdravljenje avtoimunskega kroničnega aktivnega hepatitisa se običajno giblje med 1,0 in 1,5 mg/kg telesne mase/dan.

Uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno insuficienco uporabljajte odmerke na spodnji meji razpona običajnih odmerkov. Pri hudi jetrni okvari je zdravilo Azafalk kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Ni zadostnih podatkov, da bi lahko priporočili uporabo zdravila Azafalk pri zdravljenju juvenilnega kroničnega artritisa, sistemskega lupusa eritematozusa, dermatomiozitisa ali nodoznega poliarteriitisa.

Presaditev

Odmerjanje pri otrocih je enako kot pri odraslih (glejte poglavje 4.2 Odrasli – Presaditev).

Druge indikacije

Odmerjanje pri otrocih je enako kot pri odraslih (glejte poglavje 4.2 Odrasli – Druge indikacije).

Otroci s prekomerno telesno maso

Otroci, za katere velja, da imajo prekomerno telesno maso, bodo morda potrebovali odmerke na zgornji meji razpona, zato je priporočljivo skrbno spremljanje odziva na zdravljenje.

Starejša populacija

Izkušnje z uporabo azatioprina pri starejših bolnikih so omejene. Čeprav razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bila pogostnost neželenih učinkov pri starejših bolnikih večja kot pri drugih bolnikih, zdravljenih z azatioprinom, je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in jeter ter v primeru okvare razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z varianto NUDT15.

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

Bolniki s pomanjkanjem TPMT

Pri bolnikih s podedovano majhno aktivnostjo ali odsotnostjo aktivnosti tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) obstaja povečano tveganje za hudo toksičnost azatioprina pri uporabi običajnih odmerkov azatioprina, zato je pri njih običajno potrebno znatno zmanjšanje odmerka. Optimalni začetni odmerek za bolnike s homozigotnim pomanjkanjem ni bil določen (glejte poglavje 4.4). Večina bolnikov s heterozigotnim pomanjkanjem TPMT prenaša priporočene odmerke azatioprina, pri nekaterih pa bo morda treba odmerek zmanjšati. Preiskave za genotipizacijo in fenotipizacijo TPMT so na voljo (glejte poglavje 4.4).

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

Da postane učinek zdravljenja viden, lahko traja nekaj tednov ali celo mesecev.

To zdravilo lahko bolniki jemljejo dlje časa, razen če ga ne prenašajo.

Ukinitev zdravila Azafalk mora biti vedno postopna in mora potekati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Tablet ni dovoljeno drobiti. Če je filmska obloga tablete poškodovana ali je tableta popolnoma zdrobljena, je treba paziti, da ne pride do kontaminacije kože in inhalacije delcev tablete (glejte poglavje 4.4 in poglavje 6.6).

Za primerno dolgoročno odmerjanje zdravila lahko po potrebi uporabite tudi druga zdravila, ki vsebujejo po 25 mg zdravilne učinkovine.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino azatioprin, 6-merkaptopurin (presnovek azatioprina) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hude okužbe,

- močno zmanjšano delovanje jeter ali kostnega mozga,
- pankreatitis,
- cepljenje s katerikoli živim cepivom, še posebej s cepivom BCG oziroma cepivom proti črnim kozam ali rumeni mrzlici,
- nosečnost, razen če koristi zdravljenja odtehtajo njegova tveganja (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri uporabi zdravila Azafalk obstajajo določena tveganja, zato ga ne smete predpisati, če bolnika ne boste mogli ustrezno spremljati skozi celoten čas zdravljenja in ga opazovati glede morebitnih toksičnih učinkov. Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju hematološkega odziva in zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najmanjšega, ki je potreben za klinični odziv.

- V prvih 8 tednih zdravljenja je treba vsaj enkrat na teden opraviti preiskavo celotne krvne slike, vključno z določanjem števila trombocitov. Krvno sliko pa je treba kontrolirati pogosteje:
 - pri uporabi velikih odmerkov,
 - pri starejših bolnikih,
 - pri zmanjšanem delovanju ledvic,
 - pri blago do zmerno zmanjšanem delovanju jeter (glejte poglavje 4.2),
 - pri blago do zmerno zmanjšanem delovanju kostnega mozga (glejte poglavje 4.2),
 - pri bolnikih s hipersplenizmom.

Po 8 tednih lahko pogostnost preiskav krvne slike zmanjšate. Priporočljivo je, da preiskavo celotne krvne slike opravite vsak mesec ali vsaj s časovnimi razmiki največ 3 mesecev.

Ob prvih znakih nenormalnega padca števila krvnih celic je treba zdravljenje takoj prekiniti, saj število levkocitov in trombocitov po prenehanju zdravljenja lahko še naprej pada.

Bolnikom, ki prejemajo azatioprin, je treba naročiti, naj takoj poročajo o kakršnih koli znakih okužbe, nepričakovanih modricah ali krvavitvi ali drugih znakih depresije kostnega mozga. Supresija kostnega mozga je reverzibilna, če zdravljenje z azatioprinom prekinemo dovolj zgodaj.

- Obstajajo posamezniki s podedovanim pomanjkanjem encima tiopurin metiltransferaze (TPMT), ki so lahko neobičajno občutljivi za mielosupresivne učinke azatioprina in so nagnjeni k hitremu nastanku depresije kostnega mozga po uvedbi zdravljenja z azatioprinom. To težavo lahko še poslabša sočasna uporaba tega zdravila z zdravili, ki zavirajo encim TPMT, na primer olsalazinom, mesalazinom ali sulfasalazinom. Poročali so tudi o možni povezavi med zmanjšano aktivnostjo encima TPMT ter sekundarnimi levkemijami in mielodisplazijo pri posameznikih, ki so prejeli 6-merkaptopurin (aktivni presnovek azatioprina) v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.8). Nekateri laboratoriji nudijo preiskave za ugotavljanje pomanjkanja encima TPMT, vendar pa se je izkazalo, da s temi preiskavami ni mogoče odkriti vseh bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za hudo toksičnost. Zato je še vedno potrebno skrbno spremljanje krvne slike. Pri uporabi tega zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili, katerih primarni ali sekundarni toksični učinek je mielosupresija, bo morda treba zmanjšati odmerke azatioprina (glejte poglavje 4.5).
- Omejeni podatki kažejo, da azatioprin ne koristi bolnikom s pomanjkanjem encima hipoksantin/gvanin-fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom). Glede na nenormalno presnovo pri teh bolnikih torej ni primerno priporočati, da bi ti bolniki prejemali azatioprin.
- Pri sočasni uporabi antikoagulantov kumarinskega tipa z zdravilom Azafalk morate pri bolniku skrbno nadzirati strjevanje krvi (glejte poglavje 4.5).
- Ukinitev zdravila Azafalk lahko vodi do hudega poslabšanja bolnikovega stanja, npr. pri sistemskem lupusu eritematozusu z nefritisom, dermatomiozitisom ali polimiozitisom; Crohnovi bolezn, ulceroznemu kolitisu, nodoznemu poliarteriitisu, na zdravljenje odporni kronični idiopatični trombocitopenični purpuri, avtoimunski hemolitični anemiji, hudem aktivnem revmatoidnem artritisom ali avtoimunskem hepatitisu.

- Ukinitev zdravila Azafalk mora biti vedno postopna in mora potekati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.
- Imunizacija s cepivom, ki vsebuje žive mikroorganizme, lahko povzroči okužbo pri gostiteljih z oslabljenim imunskim sistemom. Zato je priporočljivo, da bolniki še najmanj 3 mesece po končanem zdravljenju z azatioprinom niso cepljeni s cepivi, ki vsebujejo žive mikroorganizme (glejte poglavje 4.5).
- Sočasna uporaba ribavirina in azatioprina ni priporočljiva. Ribavirin lahko zmanjša učinkovitost azatioprina in poveča njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).
- Med zdravljenjem z azatioprinom so pri bolnikih ugotovili povečano število kožnih tumorjev, predvsem na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu. Bolnike morate torej posvariti pred pretiranim izpostavljanjem soncu ali UV žarkom in jim redno pregledovati kožo (glejte tudi poglavje 4.8).
- Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nezdravljenimi akutnimi okužbami (glejte poglavje 4.3).
- Bolniki s sočasno citotoksično terapijo lahko prejemajo zdravilo Azafalk le pod zdravniškim nadzorom.

Okvara ledvic in/ali jeter

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

Mutagenost

Tako pri ženskah kot pri moških, ki so se zdravili z azatioprinom, so ugotovili kromosomske anomalije, vendar je vlogo azatioprina pri njihovem nastanku težko oceniti.

Kancerogenost (glejte poglavje 4.8)

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, 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 imunosupresivnega zdravljenja. Poročali so, da prekinitev imunosupresivnega zdravljenja lahko povzroči delno regresijo limfoproliferativne bolezni.

Zato je treba shemo zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri katerih 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).

Pri bolnikih, ki prejemajo več imunosupresivnih zdravil, lahko obstaja tveganje za prekomerno imunosupresijo, zato je treba pri tovrstnem zdravljenju ves čas uporabljati najmanjše še učinkovite odmerke. Kot je to običajno pri bolnikih s povečanim tveganjem za kožnega raka, je treba omejiti izpostavljenost sončni svetlobi in UV-svetlobi, bolniki pa morajo nositi zaščitna oblačila in uporabljati sredstva za zaščito pred UV-žarki z visokim faktorjem zaščite.

Pri uporabi azatioprina kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali drugimi imunosupresivnimi zdravili so poročali o hepatospleničnem limfomu celic T. Večina primerov, o katerih so poročali, se je pojavila pri populaciji z s KVČB, vendar pa so o primerih poročali tudi pri drugih populacijah (glejte poglavje 4.8).

Sindrom aktivacije makrofagov

Sindrom aktivacije makrofagov je znana, življenjsko nevarna motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), pri uporabi azatioprina pa se dovzetnost za pojav tega stanja lahko poveča. Če se pojavi sindrom aktivacije makrofagov ali če obstaja sum nanj, 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), saj sta slednja znana sprožilca sindroma aktivacije makrofagov.

Okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo s samostojnim azatioprinom ali njegovo kombinacijo z drugimi imunosupresivi, vključno s kortikosteroidi, se je pokazala povečana dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo, ter virusno reaktivacijo. Pri teh bolnikih so lahko okužbe in zapleti hujši kot pri nezdravljenih bolnikih.

Okužba z virusom varicella zoster (glejte poglavje 4.8)

Okužba z virusom varicella zoster (VZV; norice in herpes zoster) lahko med uporabo imunosupresivnih zdravil postane huda. Potrebni so zlasti naslednji previdnostni ukrepi: Pred začetkom uporabe imunosupresivnih zdravil mora zdravnik predpisovalec preveriti, ali ima bolnik v anamnezi VZV. Za ugotavljanje predhodne izpostavljenosti so lahko koristni serološki testi. Bolniki, ki virusu v preteklosti še niso bili izpostavljeni, se morajo izogibati stiku s posamezniki, ki imajo norice ali herpes zoster. Če je bolnik izpostavljen VZV, je treba posebno pozornost nameniti preprečevanju, da bi se pri bolniku razvile norice ali herpes zoster, in razmisliti o pasivni imunizaciji z imunoglobulinom varicella zoster (VZIG). Če je bolnik okužen z VZV, je treba sprejeti ustrezne ukrepe, ki lahko vključujejo protivirusno zdravljenje in podporno oskrbo.

Hepatitis B (glejte poglavje 4.8)

Pri prenašalcih hepatitisa B (opredeljenih kot bolniki, ki so pozitivni na plaščni antigen virusa hepatitisa B [HBsAg] več kot šest mesecev) ali bolnikih z dokumentirano okužbo s HBV v preteklosti, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obstaja tveganje za reaktivacijo replikacije HBV, ki jo spremlja asimptomatsko zvišanje serumskih koncentracij DNK HBV in ALT. Upoštevajo se lahko lokalne smernice, vključno s profilaktičnim zdravljenjem s peroralnimi zdravili proti HBV.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so prejeli azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o PML, oportunistični okužbi, ki jo povzroča virus JC. Ob prvih znakih ali simptomih, ki kažejo na PML, je treba prekiniti imunosupresivno zdravljenje in ustrezno oceniti stanje za postavitev diagnoze (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z varianto NUDT15

Bolniki s podedovanim mutiranim genom NUDT15 so ob konvencionalnih odmerkih tiopurina izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost zaradi azatioprina, 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.415 C>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.

Preobčutljivost

Bolnikom, pri katerih obstaja sum, da so v preteklosti imeli preobčutljivostno reakcijo na 6-merkaptopurin, se ne sme priporočati uporabe azatioprina, ki je njegovo predzdravilo, in obratno, razen če so alergološki testi pri bolniku potrdili preobčutljivost za eno zdravilo, izvidi za drugo zdravilo pa so bili negativni.

Mišični relaksanti

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi azatioprina in mišičnih relaksantov, kot so atrakurij, rokuronij, cisatrakurij ali suksametnij (znan tudi kot sukcinilholin) (glejte poglavje 4.5). Anesteziologi morajo pred kirurškim posegom preveriti, ali njihovi bolniki prejemajo azatioprin.

Opomba o ravnanju s tem zdravilom:

Azatioprin je mutagen in potencialno kancerogen, zato je treba pri ravnanju z učinkovino uvesti ustrezne previdnostne ukrepe. To je še posebej pomembno upoštevati pri nosečih medicinskih sestrah (glejte poglavje 6.6).

Laktoza

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

- a) Alopurinol, oksipurinol, tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidadze delujejo zaviralno na presnovo azatioprina prek blokade encima ksantinoksidadze. Če sočasno z azatioprinom uporabljate tudi alopurinol, oksipurinol in/ali tiopurinol, je treba zmanjšati odmerek azatioprina na četrtino prvotnega odmerka (glejte poglavje 4.2). Na podlagi predkliničnih podatkov lahko drugi zaviralci ksantin-oksidadze, 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.
- b) Mišični relaksanti
Obstajajo klinični dokazi, da azatioprin nasprotuje učinkom nedepolarizirajočih 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 povzroča sukcinilholin (glejte poglavje 4.4).
- c) Pri kombiniranju azatioprina z drugimi imunosupresivi, kakršna sta ciklosporin ali takrolimus, je treba upoštevati povečano tveganje za nastanek čezmerne imunosupresije.
- d) Pri zdravljenju Crohnove bolezni so opazili interakcije med azatioprinom in infliksimabom. Bolniki, ki so trajno prejeli azatioprin, so imeli v prvih tednih po infundiranju infliksimaba prehodno povečano vrednost 6-TGN (6-tiogvanin nukleotida, aktivnega presnovka azatioprina) in zmanjšano srednjo vrednost števila levkocitov, vendar so se po 3 mesecih te vrednosti povrnila na prejšnjo raven.
- e) Obstajajo dokazi *in vitro* ter *in vivo*, da derivati aminosalicilatov (npr. olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin) zavirajo encim TPMT. Zato bo pri sočasni uporabi azatioprina z derivati aminosalicilatov morda treba razmisliti o manjših odmerkih azatioprina (glejte poglavje 4.4).
- f) Pri sočasni uporabi azatioprina so poročali o zaviranju antikoagulacijskega učinka varfarina in acenokumarola; zato bodo morda potrebni večji odmerki antikoagulanta. Pri sočasni uporabi antikoagulantov z azatioprinom je priporočljivo skrbno spremljanje izvidov preiskav strjevanja krvi.
- g) Poročali so o primerih, ki kažejo na to, da se zaradi sočasne uporabe azatioprina in zaviralcev ACE lahko pojavijo hematološke nepravilnosti. Kot kaže, bi cimetidin in indometacin lahko imela mielosupresivne učinke, ki se pri sočasni uporabi azatioprina lahko okrepijo.
- h) Če je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi citostatikov ali zdravil, ki lahko imajo mielosupresivne učinke, na primer penicilamina. Obstajajo nasprotujoča si klinična poročila o medsebojnem delovanju azatioprina in kotrimoksazola, ki povzročata resne hematološke nepravilnosti.
- i) Raziskave so pokazale, da furosemid zmanjša presnovo azatioprina v človeškem jetrnem tkivu *in vitro*, vendar klinični pomen tega izsledka ni znan.

- j) Imunosupresivno delovanje azatioprina lahko vodi do atipičnega in morda celo škodljivega odziva na živa cepiva, zaradi tega je iz teoretičnih razlogov uporaba živih cepiv pri bolnikih, ki se zdravijo z azatioprinom, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- k) Med zdravljenjem bo verjetno prišlo do zmanjšane odziva na mrtva cepiva. Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo azatioprina in kortikosteroidov, so na primer opazili tak odziv na cepivo proti hepatitisu B. Majhna klinična študija pa je pokazala, da običajni terapevtski odmerki azatioprina ne vplivajo neugodno na odziv cepljene osebe na polivalentno pnevmokokno cepivo, kar so presojali na podlagi srednje koncentracije specifičnega protitelesa proti pnevmokokni ovojnici (glejte poglavje 4.4).

Hrana, mleko in mlečni izdelki

Jemanje azatioprina s hrano lahko rahlo zmanjša sistemsko izpostavljenost, kar pa najverjetneje nima kliničnega pomena (glejte poglavje 4.8). Azatioprin se zato lahko jemlje s hrano ali na prazen želodec, vendar se morajo bolniki odločiti za en način uporabe. Odmerka ne smejo jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki, saj ti vsebujejo ksantin oksidazo, encim, ki presnavlja 6-merkaptopurin, zaradi česar lahko povzročijo zmanjšanje plazemskih koncentracij 6 - merkaptopurina (glejte poglavje 4.2).

Ribavirin

Ribavirin zavira encim inozin monofosfat dehidrogenazo (IMPDH), kar vodi do zmanjšanja tvorbe aktivnih 6-tiogvaninskih nukleotidov. Po sočasni uporabi azatioprina in ribavirina so poročali o hudi mielosupresiji; sočasna uporaba zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² peroralno) je povečal AUC 6-merkaptopurina za približno 31 %, metotreksat (2 oziroma 5 g/m² intravensko) pa je povečal AUC 6-merkaptopurina za 69 oziroma 93 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Brez skrbne ocene tveganj in koristi zdravljenja zdravila Azafalk ne smete uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3), ker se je v študijah pri živalih izkazalo, da je azatioprin teratogen in embriotoksičen (glejte poglavje 5.3). Po dajanju zdravila samici so v krvi ploda in v amnijski tekočini našli majhne koncentracije azatioprina in njegovih presnovkov. Poročali so o pojavu levkopenije in/ali trombocitopenije pri več novorojenčkih, katerih matere so v času nosečnosti prejemale azatioprin, zato je v času nosečnosti priporočljivo posebej skrbno spremljanje hematoloških parametrov matere in zmanjšanje odmerka zdravila v primeru levkopenije. Kontracepcijske ukrepe morajo upoštevati tako moški kot ženske v rodni dobi, med zdravljenjem z azatioprinom in še najmanj tri mesece po zaključku zdravljenja. To velja tudi za bolnike z zmanjšano plodnostjo zaradi kronične uremije, ker se plodnost po presaditvi običajno povrne na normalno. Poročali so tudi, da azatioprin zmanjšuje učinkovitost znotrajmaterničnih kontracepcijskih pripomočkov, zato v času zdravljenja priporočamo uporabo drugih ali dodatnih kontracepcijskih sredstev.

Po *in utero* izpostavljenosti azatioprinu skupaj s prednizonom so opazili začasno slabše delovanje imunskega sistema. V primerih sočasnega zdravljenja z azatioprinom in prednizonom so poročali o intrauterinem zastoju rasti in prezgodnjem porodu. Dolgoročne posledice tega delovanja azatioprina sicer niso znane, vendar so doslej že mnogi otroci, ki so bili *in utero* izpostavljeni tej učinkovini, dosegli starost deset let in pri njih niso poročali o težavah.

Plodnost

Odpravo kronične ledvične insuficience s presaditvijo ledvic ob uporabi zdravila Azafalk je spremljala povečana plodnost tako pri ženskah kot pri moških, ki so prejeli presajeni organ (za kontracepcijske ukrepe glejte zgoraj).

Dojenje

6-merktaptopurin, aktivni presnovek azatioprina, so našli v kolostrumu in v materinem mleku žensk, ki so se zdravile z azatioprinom, zato je v času dojenja kontraindicirana sočasna uporaba azatioprina (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov zdravlila, kot je omotica, in ker se lahko odzivi posameznikov razlikujejo, je treba upoštevati, da lahko zdravljenje z azatioprinom neugodno vpliva na sposobnost bolnika za aktivno sodelovanje v prometu ali upravljanje s stroji. To je treba upoštevati še posebej pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pričakujete lahko, da bo imelo približno 15 % bolnikov neželene učinke. Vrsta, pogostnost in resnost neželenih učinkov so lahko odvisni od odmerka azatioprina in trajanja zdravljenja, pa tudi od bolnikove osnovne bolezni ter drugih sočasnih terapij.

Glavni neželeni učinek azatioprina je od odmerka odvisna in običajno reverzibilna depresija kostnega mozga, ki se kaže v obliki levkopenije, trombocitopenije in anemije. Levkopenija se lahko pojavi pri več kot 50 % vseh bolnikov, ki se zdravijo z običajnimi odmerki azatioprina.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, kot sledi

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)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	virusne, glivične in bakterijske okužbe pri bolnikih s presajenim organom, ki prejemajo azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili; okužbe, povezane z nevtropenijo
	občasni	virusne, glivične in bakterijske okužbe pri drugih populacijah bolnikov
	zelo redki	po uporabi azatioprina v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili so poročali o primerih okužbe z virusom JC, povezanim s PML (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) ter rakom materničnega vratu <i>in situ</i> , akutna mieloična levkemija in mielodisplazija (glejte poglavje 4.4)
	neznana	hepatosplenični limfom celic T (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	depresija kostnega mozga, levkopenija
	pogosti	trombocitopenija
	občasni	anemija
	redki	agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloplastna anemija, eritroidna hipoplazija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost

	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	reverzibilni pnevmonitis
Bolezni prebavil	pogosti	navzea in anoreksija z občasnim bruhanjem
	občasni	pankreatitis
	zelo redki	kolitis, divertikulitis in perforacija črevesja, o katerih poročajo pri populaciji s presajenim organom, huda diareja pri populaciji s kronično vnetno črevesno boleznijo
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holestaza
	redki	življenjsko nevarna okvara jeter
Preiskave	občasni	nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	redki	alopecija
	neznana	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza), fotosenzitivnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli azatioprin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, zlasti kortikosteroidi, so opazili povečano dovzetnost za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo, ter za reaktivacijo okužbe z VZV, hepatitisom B in drugimi povzročitelji okužb (glejte poglavje 4.4).

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

Tveganje za nastanek ne-Hodgkinovih limfomov in drugih malignih bolezni, predvsem kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkomov (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka materničnega vratu *in situ*, je povečano pri bolnikih, ki prejema imunosupresivna zdravila, še posebej pri tistih s presajenim organom, ki prejema agresivno zdravljenje, zato je pri njih treba tovrstno zdravljenje vzdrževati na najnižji še učinkoviti ravni. Povečano tveganje za nastanek ne-Hodgkinovih limfomov pri imunosuprimiranih bolnikih z revmatoidnim artritisom glede na splošno populacijo je, kot kaže, vsaj delno povezano s samo boleznijo. Obstajajo tudi redka poročila o akutni mieloični levkemiji in mielodisplaziji (nekateri primeri so bili povezani s kromosomskimi nepravilnostmi).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Azatioprin je lahko povezan z od odmerka odvisno, vendar običajno reverzibilno depresijo kostnega mozga, ki se najpogosteje kaže v obliki levkopenije, včasih pa tudi v obliki anemije in trombocitopenije ter redko v obliki agranulocitoze, pancitopenije ali aplastične anemije. Le-te se pojavljajo predvsem pri bolnikih, ki so nagnjeni k nastanku mielotoksičnosti, na primer pri tistih s pomanjkanjem TPMT ter z ledvično ali jetrno insuficienco, ter pri tistih, ki jim ni bilo mogoče zmanjšati odmerka azatioprina med sočasnim zdravljenjem z alopurinolom. V povezavi z jemanjem azatioprina so ugotovili reverzibilno in od odmerka odvisno povečanje povprečnega volumna eritrocitov ter vsebnosti hemoglobina v eritrocitih. Opazili so tudi megaloblastne spremembe v kostnem mozgu, vendar sta huda megaloblastna anemija in eritroidna hipoplazija redki.

Bolezni imunskega sistema

Po dajanju azatioprina so občasno opisali več različnih kliničnih sindromov, ki pa so videti bolj kot neobičajni znaki preobčutljivosti. Med njihove klinične znake sodijo splošno slabo počutje, omotica, navzea, bruhanje, diareja, zvišana telesna temperatura, mrzlica, eksantem, izpuščaji, nodozni eritem, vaskulitis, mialgija, artralgiya, hipotenzija, motnje delovanja ledvic, motnje delovanja jeter in holestaza (glejte poglavje Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov).

V mnogih primerih je ponovna izpostavljenost zdravilu potrdila povezanost z jemanjem azatioprina, takojšnja ukinitve azatioprina in po potrebi tudi uvedba podpore krvnemu obtoku pa sta v večini

primerov vodili do bolnikovega okrevanja. K zelo redkim prijavljenim primerom smrti so prispevale druge izrazite osnovne motnje. Po preobčutljivostni reakciji na azatioprin je treba skrbno premisliti, ali je smiselna nadaljnja uporaba azatioprina pri takem bolniku.

Bolezni prebavil

Pri nekaterih bolnikih se ob prvi uvedbi azatioprina pojavi navzea. Kot kaže, se pri peroralni uporabi navzea zmanjša, če bolnik tablete jemlje po obrokih. Vendar pa jemanje tablet azatioprina po obrokih lahko zmanjša peroralno absorpcijo, zato je pri jemanju na tak način treba razmisliti o spremljanju terapevtske učinkovitosti (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.5). Pri bolnikih s presajenim organom, ki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, so poročali o resnih zapletih, vključno s kolitisom, divertikulitisom in perforacijo črevesja. Vendar pa etiologija ni povsem pojasnjena in bi lahko bila povezana z velikimi odmerki kortikosteroidov. Pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom zaradi kronične vnetne črevesne bolezni, so poročali o hudi diareji, ki se je ponovno pojavila ob ponovni uvedbi zdravila. Pri zdravljenju teh bolnikov je treba upoštevati možnost, da je poslabšanje simptomov lahko povezano z zdravilom. Pri majhnem odstotku bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z azatioprinom, so poročali o pankreatitisu, zlasti pri bolnikih s presajenimi ledvicami in pri tistih z diagnosticirano kronično vnetno črevesno boleznijo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasno so v povezavi z zdravljenjem z azatioprinom poročali o holestazi in poslabšanju delovanja jeter, ki pa sta običajno reverzibilna po ukinitvi zdravljenja. Ta dva učinka sta lahko povezana tudi s simptomi preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje Preobčutljivostne reakcije).

Predvsem pri bolnikih po presaditvi organov so pri kroničnem jemanju azatioprina opisali redko, a življenjsko nevarno jetrno okvaro. Med histološkimi izsledki so bili dilatacija sinusov, hepatična purpura (*peliosis hepatis*), venska okluzivna bolezen in nodularna regenerativna hiperplazija. Pri kliničnem sumu na vensko okluzivno bolezen je treba azatioprin dokončno ukiniti, saj je v nekaterih primerih ukinitve azatioprina vodila do začasnega ali pa stalnega izboljšanja histološke slike jetrnega tkiva in simptomov.

Bolezni kože in podkožja

V več primerih so pri bolnikih, ki so jemali azatioprin in druga imunosupresivna zdravila, opisali izpadanje las, vendar je le-to v mnogih primerih spontano prenehalo kljub nadaljevanju zdravljenja. Povezava med alopecijo in zdravljenjem z azatioprinom je negotova.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih.

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

Glavni znaki prevelikega odmerjanja azatioprina so nepojasnjene okužbe, razjede v grlu, podplutbe in krvavitve. Nastanejo zaradi depresije kostnega mozga, ki doseže svoj vrh po 9 do 14 dneh. Bolj verjetno pa je, da se bodo takšni znaki pokazali pri kroničnem prevelikem odmerjanju kot po enkratnem akutnem zaužitju prevelikega odmerka. Na voljo je poročilo o bolniku, ki je zaužil enkratno prevelik odmerek 7,5 g azatioprina. Pri njem so bili med takojšnjimi toksičnimi učinki prevelikega odmerjanja navzea, bruhanje in diareja, sledila je blaga levkopenija z blagimi motnjami delovanja jeter, vendar je okrevanje potekalo brez zapletov.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni, uporabljali pa so izpiranje želodca. Pozneje je potrebno spremljanje bolnika, vključno s kontrolami hematoloških parametrov, da bi lahko takoj začeli zdraviti neželene učinke, ki se bodo morda pojavili. Morebitne koristi dialize pri bolnikih, ki so zaužili preveliki odmerek azatioprina, niso znane, čeprav se azatioprin delno odstranjuje z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L04AX01

Azatioprin je imidazolski derivat 6-merkaptopurina (6-MP). *In vivo* se hitro razgradi do 6-MP in 1-metil-4-nitro-5-tioimidazola.

6-MP hitro prehaja skozi celične membrane in se v celicah pretvori v več purinskih tioanalogov, med katere sodi glavni aktivni nukleotid, tioinozinska kislina. Hitrost njegove pretvorbe se lahko razlikuje med posamezniki. Nukleotidi ne prehajajo skozi celično membrano in torej ne krožijo po telesnih tekočinah. Ne glede na to, ali ga vnesemo v telo ali nastane *in vivo* iz azatioprina, se 6-MP večinoma izloča v obliki neaktivnega oksidirane presnovka tiosečne kisline. To reakcijo oksidacije katalizira encim ksantin oksidaza, ki ga zavira alopurinol. Aktivnost metilnitroimidazolske skupine še ni jasno določena, vendar je na podlagi opazovanja več sistemov videti, da ta skupina spremeni delovanje azatioprina v primerjavi z delovanjem 6-MP. Določanje plazemske koncentracije azatioprina ali 6-MP nima nobene prognostične vrednosti glede učinkovitosti in toksičnosti teh spojin.

Azatioprin deluje tako na imunski odziv kot na rast tumorjev in so ga večinoma uporabljali kot sredstvo za zaviranje imunskega odziva. Natančen mehanizem njegovega delovanja ni znan, predlagali pa so naslednje možne mehanizme delovanja:

- i. delovanje sproščenega 6-MP kot purinskega antimetabolita,
- ii. morebitna blokada skupin -SH z alkilacijo,
- iii. zavora mnogih poti v biosintezi nukleinskih kislin, kar preprečuje proliferacijo in delovanje imunokompetentnih celic (limfocitov B in T),
- iv. okvara deoksiribonukleinske kisline (DNA) zaradi vgrajevanja tioanalogov purinskih kislin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Azatioprin se po peroralni uporabi dobro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo od 1 do 2 uri po zaužitju odmerka.

Hitro se porazdeli po vsem telesu, njegov plazemski razpolovni čas je od 3 do 5 ur. Le 30 % zdravila se veže na plazemske beljakovine in 12,5 % ga prehaja v cerebrospinalno tekočino.

Azatioprin se obsežno presnovi do 6-tioinozinske kisline in metil merkaptopurin-ribonukleotida, ki sta delno odgovorna za delovanje tega zdravila.

Presoja učinka zdravila *in vivo* ovira delovanje metil-nitroimidazola, ki so ga tudi našli v telesu bolnikov.

V prvih 24 urah po uporabi zdravila se s sečem izloči do 50 % odmerka, od tega je približno 10 % v obliki nespremenjene učinkovine, z blatom pa se v 48 urah izloči le 12,6 % odmerka. Ni dokazov o obstoju enterohepatičnega obtoka.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko potrebujejo manjši odmerek zdravila, verjetno zaradi zmanjšane izločanja aktivnih presnovkov azatioprina.

Tudi pri bolnikih z jetrno okvaro je presnova azatioprina spremenjena. Zmanjšana je namreč njegova pretvorba v aktivno obliko, še posebej pa je ovirana razgradnja na presnovke, ki se lahko izločajo iz telesa (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

Merkaptopurin, presnovek azatioprina, so ugotovili tudi v kolostrumu in materinem mleku žensk, ki so se zdravile z azatioprinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri več živalskih vrstah so opazili teratogene učinke ali smrt zarodkov, njihove stopnje občutljivosti za ta učinek pa so bile različne. Pri kuncih je dajanje odmerka od 5 do 15 mg/kg telesne mase/dan v 6. do 14. dnevu brejosti povzročilo anomalije skeleta, pri miših in podganah pa so odmerki od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan v 3. do 12. dnevu brejosti povzročili smrt zarodka.

Azatioprin je bil mutagen v več testih genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti azatioprina pri miših in podganah so opazili povečano incidenco limfosarkomov (pri miših) ter epiteljskih tumorjev in karcinomov (pri podganah) pri odmerkih, ki so ustrezali do 2-kratniku terapevtskega odmerka za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev stearilfumarat
predgelirani škrob
povidon K25

Obloga tablete:

makrogol 3350
polisorbat 80
polivinilalkohol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Azafalk_SmPC_var 012_var 016_FINAL
JAZMP-II/012, IA/016 – 30.6.2021

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC in aluminija v kartonski škatli.

Škatla vsebuje 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju s tabletami z nepoškodovano oblogo ni tveganj, zato v tem primeru niso potrebni posebni varnostni ukrepi.

Če pa pride do zdrobitve filmsko obložene tablete zdravila Azafalk, je treba z njo ravnati strogo v skladu s smernicami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

Neuporabljeni zdravila in kontaminirane pripomočke začasno shranjujte v jasno označenih vsebnikih. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če opazite kakršnekoli vidne znake kvarjenja, ne uporabljajte zdravila Azafalk.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Nemčija
Tel: +49 (0)761 1514-0

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

H/12/00244/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.04.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 24.05.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.06.2021