

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Immunoprin 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg azatioprínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 72,20 mg laktózy (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá, podlhovastá obojstranne vypuklá tableta s deliacou ryhou na jednej strane.

Aj keď delenie tabliet nie je plánované, tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky (pozri časť 4.2).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azatioprín sa používa pri imunosupresívnych liečebných režimoch ako prídavok k imunosupresívnym liečivám, ktoré tvoria hlavnú časť liečby (základ imunosupresie).

Azatioprín sa v kombinácii s ďalšími imunosupresívnymi liečivami používa ako prevencia odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí dostávajú alogénne transplantáty obličky, pečene, srdca, pľúc alebo pankreasu.

Azatioprín sa používa ako imunosupresívny antimetabolit buď v monoterapii alebo častejšie v kombinácii s inými liečivami (zvyčajne kortikosteroidmi) a/alebo výkonmi, ktoré ovplyvňujú imunitnú odpoveď. Terapeutický účinok môže byť badateľný až po týždňoch alebo mesiacoch a môže zahŕňať steroid-šetriaci účinok, dôsledkom čoho je zníženie toxicity spojenej s vysokým dávkovaním a dlhodobým užívaním kortikosteroidov.

U pacientov, ktorí sú alergickí na steroidy alebo ktorí sú závislí od steroidov, a u ktorých je napriek liečbe vysokými dávkami steroidov terapeutická odpoveď neadekvátna, sa azatioprín používa buď v monoterapii alebo v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo ďalšími liekmi a výkonmi pri nasledujúcich závažných prípadoch ochorení:

- závažná aktívna forma reumatoidnej artritídy, ktorú nie je možné zvládať menej toxickými látkami (antireumatiká, ktoré modifikujú chorobu, DMARD)
- závažné alebo stredne závažné zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída)

- systémový lupus erythematosus
- dermatomyozitída a polymyozitída
- autoimunitná chronická aktívna hepatitída
- polyarteritis nodosa
- autoimunitná hemolytická anémia
- chronická refraktérna idiopatická trombocytopenická purpura

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Transplantácia-dospelí:

V závislosti od zvoleného imunosupresívneho liečebného režimu sa v prvý deň liečby môže podať až 5 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň. Udržiavacia dávka sa môže pohybovať v rozmedzí od 1 – 4 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň a musí sa prispôsobiť klinickým potrebám a hematologickej znášanlivosti.

Dôkazy svedčia o tom, že liečba Immunoprinom sa má udržiavať neobmedzené dlhú dobu. Z dôvodu rizika odvrhnutia transplantátu dokonca aj v prípade, ak sú potrebné len nízke dávky.

Ostatné stavy - dospelí:

Úvodná dávka je zvyčajne 1 – 3 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň a má sa upraviť v závislosti od klinickej odpovede (ktorá nemusí byť badateľná počas týždňov až mesiacov) a hematologickej znášanlivosti. V prípade evidentnej terapeutickkej odpovede sa má zväziť zníženie udržiavacej dávky na najnižšiu hladinu, ktorou sa udrží terapeutická odpoveď. Ak sa zdravotný stav pacienta počas troch až šiestich mesiacov nezlepší, má sa zväziť ukončenie liečby liekom.

Potrebná udržiavacia dávka sa môže pohybovať v rozmedzí od menej ako 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň do 3 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň v závislosti od liečeného klinického stavu a individuálnej odpovede pacienta, vrátane hematologickej znášanlivosti.

U pacientov so zápalovým ochorením sa má zväziť trvanie liečby najmenej počas dvanástich mesiacov a odpoveď na liečbu nemusí byť klinicky znateľná do troch až štyroch mesiacov liečby.

Pri liečbe chronickej aktívnej hepatitídy sa dávkovanie zvyčajne pohybuje v rozmedzí 1 až 1,5 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s insuficienciou obličiek a/alebo pečene sa majú podávať dávky na spodnej hranici normálneho rozsahu. Azatioprin je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre odporúčanie užívania azatioprinu pri liečbe chronickej juvenilnej artritídy, systémového lupus erythematosus, dermatomyozitídy a nodóznej polyarteritídy.

V prípade ostatných indikácií sa uvedené odporúčané dávky používajú u detí a dospievajúcich ako aj dospelých pacientov.

Deti s nadváhou

U detí, ktoré majú nadváhu, môže byť potrebné použiť dávky vo vyšších hodnotách rozsahu dávkovania, a preto sa odporúča dôsledné sledovanie odpovede na liečbu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o znášanlivosti azatioprínu staršími pacientmi. Odporúča sa sledovať obličkové a pečenné funkcie a znížiť dávky azatioprínu v prípade, ak dôjde k zhoršeniu týchto funkcií (pre sledovanie krvného obrazu, pozri časť 4.4).

Liekové interakcie

Ak sa alopurinol, oxipurinol alebo tiopurinol podáva súbežne s azatioprínom, musí sa dávka azatioprínu znížiť na štvrtinu pôvodnej dávky (pozri časť 4.5).

Môže trvať týždne alebo mesiace, kým sa objaví terapeutický účinok.

Liek sa môže podávať dlhodobo, pokiaľ ho pacient toleruje.

Ukončenie liečby azatioprínom sa má vždy vykonať postupne pri pozornom sledovaní pacienta.

Má sa zabrániť deleniu tabliet na polovicu. Ak by mohlo byť delenie tabliet nevyhnutné, je potrebné zabrániť kontaminácii kože a inhalácii častíc tabliet (pozri časti 4.4 a 6.6).

Na prípadné dlhodobé dávkovanie sa majú v prípade potreby použiť iné lieky s nižšími silami.

Pacientov s deficitom TPMT

Pacienti s vrodenu nízku alebo žiadnu aktivitou tiopurínu S-metyltransferázy (TPMT) sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej azatioprínom v bežných dávkach a vo všeobecnosti vyžadujú značné zníženie dávky azatioprínu. Optimálna počiatočná dávka pre pacientov s homozygotnou nedostatočnosťou nebola stanovená (pozri časť 4.4: Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a časť 5.2).

Väčšina pacientov s heterozygotnou deficienciou TPMT môže tolerovať odporúčané dávky azatioprínu, u niektorých sa však môže vyžadovať zníženie dávky. Dostupné sú genotypové a fenotypové testy TPMT (pozri časť 4.4: Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a časť 5.2).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti s vrodenu mutáciou génu NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity 6-merkaptopurínu (pozri 4.4). Títo pacienti vo všeobecnosti vyžadujú zníženie dávky azatioprínu, a to najmä tí, ktorí sú NUDT15 homozygotmi s rôznymi variáciami (pozri 4.4). Pred zahájením liečby 6-merkaptopurínom sa môže zväziť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade je potrebné starostlivé sledovanie krvného obrazu.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tableta sa má zapíť minimálne jedným pohárom tekutiny (200 ml).

Tablety sa majú podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 3 hodiny po jedle alebo mlieku (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Absorpcia).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo azatioprín, 6-merkaptopurín (metabolit azatioprínu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné formy infekcie
- Závažná porucha funkcie pečene alebo kostnej drene
- Pankreatitída
- Akákoľvek živá vakcína, najmä BCG vakcína, vakcína proti pravým kiahňam a žltej zimnici.
- Gravidita, pokiaľ prínos liečby nepreváži riziká (pozri časť 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očkovanie „živými vakcínami“ môže u hostiteľov s oslabeným imunitným systémom vyvolať infekciu. Preto sa odporúča neočkovať pacientov živými vakcínami najmenej 3 mesiace od ukončenia liečby azatioprínom (pozri časti 4.5). Súčasné podávanie ribavirínu a azatioprínu sa neodporúča. Ribavirín môže znížiť účinnosť a zvýšiť toxicitu azatioprínu (pozri časť 4.5).

Sledovanie

Existujú potenciálne riziká spojené s užívaním filmom obalených tabliet s obsahom azatioprínu. Preto by mali byť predpisované iba ak je u pacienta možné počas liečby adekvátnym spôsobom sledovať toxické účinky.

Osobitná pozornosť by sa mala venovať sledovaniu hematologickej odpovede a zníženiu udržiavacej dávky na minimum potrebnej na klinickú odpoveď.

Odporúča sa, aby sa počas prvých 8 týždňov liečby vykonával týždenný alebo častejší kompletný krvný obraz vrátane krvných doštičiek:

- ak sa používa vysoká dávka
- u starších ľudí
- ak je poškodená funkcia obličiek
- ak je funkcia pečene mierne až stredne ťažká
- ak je poškodená funkcia kostnej drene a
- u pacientov s hypersplenizmom

Frekvencia vyšetrovania krvného obrazu sa môže neskôr v priebehu liečby znížiť, ale odporúča sa, aby sa kompletne vyšetrenie krvného obrazu opakovalo mesačne alebo aspoň v intervaloch nie dlhších ako 3 mesiace.

Pri prvých príznakoch abnormálneho poklesu hodnôt krvného obrazu sa má liečba okamžite prerušiť, pretože leukocyty a krvné doštičky môžu po ukončení liečby naďalej klesať.

Pacienti užívajúci azatioprín musia byť poučení, aby okamžite informovali o ulceráciách v hrdle, horúčke a akýchkoľvek dôkazoch infekcie, neočakávaných modrinách alebo krvácaní alebo iných prejavoch poklesu aktivity kostnej drene. Supresia kostnej drene je reverzibilná, ak sa azatioprín vysadí dostatočne včas.

Azatioprín je hepatotoxický a počas liečby sa majú pravidelne monitorovať pečeňové testy. Častejšie monitorovanie sa odporúča u pacientov s preexistujúcim ochorením pečene alebo u iných potenciálne hepatotoxických liekov.

Pacient musí byť poučený, aby okamžite vysadil azatioprín, ak sa objaví žltáčka.

Pri podávaní azatioprínu s nasledujúcimi liekmi sa vyžaduje starostlivé sledovanie krvného obrazu:

- alopurinol, oxipurinol alebo tiopurinol (pozri časti 4.2 a 4.5)
- deriváty aminosalicylátu, napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín (pozri časť 4.5)
- ACE inhibítory, cimetidín alebo indometacín (pozri časť 4.5)
- Cytostatické / myelosupresívne látky (pozri časť 4.5)

Existujú jednotlivci (okolo 10% pacientov) s dedičným nedostatkom enzýmu tiopurínmetyltransferázy (TPMT), ktorí môžu byť po začatí liečby azatioprínom nezvyčajne citliví na myelosupresívny účinok azatioprínu a náchylní na vznik náhleho útlmu kostnej drene. Súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú TPMT, ako je olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín, môže tento problém zhoršiť. Tiež sa zaznamenalo, že znížená aktivita TPMT zvyšuje riziko sekundárnej leukémie a myelodysplázie u jednotlivcov, ktorí dostávajú 6-merkaptopurín (aktívny metabolit azatioprínu) v kombinácii s inými cytotoxickými látkami (pozri časť 4.8)

Niektoré laboratória ponúkajú testovanie na nedostatok TPMT, aj keď tieto testy nedokázali identifikovať všetkých pacientov s rizikom závažnej toxicity. Preto je stále potrebné starostlivé sledovanie krvného obrazu.

Ak sa tento liek kombinuje s inými liekmi, ktorých primárnou alebo sekundárnou toxicitou je myelosupresia, môže byť potrebné dávku azatioprínu znížiť (pozri časť 4.5, Cytostatiká / myelosupresívne látky).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurínom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej 6-merkaptopurínom, ako je skorá leukopénia a alopecia. U týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.2). Frekvencia NUDT15 c.415C>T má etnickú variabilitu približne 10 % u Východoázijských, 4 % u Hispáncov, 0,2 % u Európanov a 0 % u Afričanov. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Poškodenie funkcie obličiek a /alebo pečene

Opatrnosť sa odporúča počas podávania azatioprínu pacientom s poškodením funkcie obličiek a /alebo poškodením funkcie pečene.

U týchto pacientov je potrebné zvážiť zníženie dávky a starostlivo sledovať hematologickú odpoveď (pozri časť 4.2).

Lesch-Nyhanov syndróm

Obmedzené dôkazy naznačujú, že azatioprin nie je prospešný pre pacientov s deficitom hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy (Lesch-Nyhanov syndróm). Vzhľadom na abnormálny metabolizmus u týchto pacientov preto nie je rozumné odporučiť, aby títo pacienti dostávali azatioprin.

Mutagenita a karcinogenita

U pacientov mužského aj ženského pohlavia, ktorí boli liečení azatioprínom, boli zistené chromozomálne abnormality. Je náročné posúdiť úlohu azatioprínu pri vzniku týchto abnormalít.

Chromozomálne abnormality, ktoré s časom vymiznú, sa preukázali v lymfocytoch u potomkov pacientov liečených azatioprínom. Okrem výnimočne zriedkavých prípadov sa u potomkov pacientov liečených azatioprínom nepozoroval zjavný fyzický dôkaz abnormalít. Ukázalo sa, že azatioprin a dlhovlnné ultrafialové svetlo majú synergický klastogénny účinok u pacientov liečených azatioprínom pre celý rad porúch.

Karcinogenita (pozri časť 4.8)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu, existuje zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho sarkómu a iných sarkómov) a karcinómu krčku maternice *in situ*. Zdá sa, že toto zvýšené riziko súvisí so stupňom a trvaním imunosupresie. Bolo hlásené, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnych porúch.

Liečebný režim obsahujúci viac imunosupresív (vrátane tiopurínov) sa má preto používať opatrne, pretože by to mohlo viesť k lymfoproliferatívnym poruchám, pričom bolo hlásené, že niektoré poruchy viedli k úmrtiu. Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s Epsteinovým-Barrovým vírusom (EBV).

Ako je obvyklé u pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože, vystavenie slnečnému žiareniu a UV žiareniu by malo byť obmedzené a pacienti by mali nosiť ochranný odev a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

Existujú správy o hepatosplenickom T-bunkovom lymfóme, keď bol azatioprin použitý samostatne alebo v kombinácii s anti-TNF látkami alebo inými imunosupresívami. Hoci sa väčšina hlásených prípadov vyskytla u pacientov so zápalovým ochorením čriev, hlásili sa aj prípady mimo tejto populácie (pozri časť 4.8).

Syndróm aktivácie makrofágov

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, najmä so zápalovým ochorením čriev (IBD), čím by sa mohla zvýšiť náchylnosť na vznik tohto ochorenia pri použití azatioprínu. Ak vznikne MAS alebo je

podозrenie na MAS, treba čo najskôr pacienta vyhodnotiť a začať liečbu, pričom liečba azatioprínom sa má ukončiť. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie, ako je EBV a cytomegalovírus (CMV), pretože sú to známe spúšťače MAS.

Infekcia vírusom varicella zoster (pozri tiež časť 4.8)

Infekcia vírusom varicella zoster (VZV; ovčie kiahne a herpes zoster) môže byť závažná počas podávania imunosupresív. Opatrnosť je potrebná najmä s ohľadom na nasledovné:

Pred začatím podávania imunosupresív by mal predpisujúci lekár skontrolovať, či má pacient v anamnéze VZV.

Sérologické vyšetrenie môže byť užitočné pri určovaní predchádzajúcej expozície. Pacienti, ktorí v minulosti nemali expozíciu, by sa mali vyhýbať kontaktu s jedincami s ovčimi kiahňami alebo herpes zoster.

Ak je pacient vystavený VZV, musí sa venovať osobitná pozornosť tomu, aby sa zabránilo vývoju ovčích kiahní alebo herpes zoster týchto pacientov, a mala by sa zväžiť pasívna imunizácia imunoglobulínom varicella-zoster (VZIG).

Ak je pacient infikovaný VZV, majú sa prijať vhodné opatrenia, ktoré zahŕňajú liečbu antivirotikami a podpornú starostlivosť.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML, oportúnna infekcia spôsobená vírusom JC, bola hlásená u pacientov užívajúcich azatioprín s inými imunosupresívami. Imunosupresívna liečba by mala byť pri prvom príznaku alebo symptómoch poukazujúcich na PML a pri vhodnom hodnotení na stanovenie diagnózy (pozri časť 4.8).

Inhibitory xantínoxidázy

Ak sa alopurinol, oxipurinol a/alebo tiopurinol podáva spolu s azatioprínom, dávka azatioprínu sa musí znížiť na jednu štvrtinu pôvodnej dávky (pozri časti 4.2 a 4.5).

Hepatitída typu B (pozri časť 4.8)

U nosičov hepatitídy B (definovaných ako pacientov pozitívnych na povrchový antigén hepatitídy B [HBsAg] dlhšie ako šesť mesiacov) alebo pacientov s preukázanou predchádzajúcou infekciou vírusom hepatitídy typu B (HBV), ktorí dostávajú imunosupresíva, je riziko reaktívácie replikácie HBV, s asymptomatickým zvýšením hladín HBV DNA a ALT v sére. Môžu sa zväžiť lokálne usmernenia vrátane profylaktickej liečby perorálnymi anti-HBV látkami.

Neuromuskulárne blokátory

Osobitná opatrnosť je potrebná v prípade, ak sa azatioprín podáva súbežne s neuromuskulárnymi blokátormi ako sú atrakúrium, rokurónium, cisatrakúrium a suxametónium (známe aj ako sukcinylcholin) (pozri časť 4.5). Anestéziológovia musia skontrolovať, či ich pacientom nebol pred operáciou podaný azatioprín.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Immunoprin 100 mg obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vakcíny

Imunosupresívna aktivita azatioprínu môže viesť k atypickej a potenciálne škodlivej reakcii na „živé vakcíny“. Preto sa odporúča neaplikovať pacientom „živé vakcíny“ najmenej 3 mesiace po ukončení liečby azatioprínom (pozri časť 4.4).

Pravdepodobná je znížená odpoveď na „usmrtené vakcíny“ a takáto reakcia na vakcínu proti hepatitíde B bola pozorovaná u pacientov liečených kombináciou azatioprínu a kortikosteroidov.

Malá klinická štúdia ukázala, že štandardné terapeutické dávky azatioprínu nemajú nežiadúci vplyv na odpoveď na polyvalentnú pneumokokovú vakcínu, ako sa hodnotí na základe priemernej koncentrácie anti-kapsulárnej špecifickej protilátky.

Vplyv súbežného užívania liekov na azatioprín:

Ribavirin

Ribavirín inhibuje enzým, inozínmonofosfát dehydrogenázu (IMPDH), čo vedie k nižšej produkcii aktívnych 6-tioguanínových nukleotidov. Po súbežnom podávaní azatioprínu a ribavirínu bola hlásená ťažká myelosupresia; preto sa neodporúča súbežné podávanie (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Cytostatické / myelosupresívne látky (pozri časť 4.4)

Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu cytostatických liekov alebo liekov, ktoré môžu mať myelosupresívny účinok, ako je napríklad penicilamín. To platí aj pre myelosupresívne terapie ukončené len krátko pred začatím liečby azatioprínom. Existujú protichodné klinické správy o interakciách, ktoré vedú k závažným hematologickým abnormalitám medzi azatioprínom a ko-trimoxazolom.

Boli hlásené prípady, ktoré naznačujú, že sa môžu vyvinúť hematologické abnormality v dôsledku súčasného podávania azatioprínu a ACE inhibítorov.

Bolo navrhnuté, že cimetidín a indometacín môže mať myelosupresívne účinky, ktoré môžu byť zosilnené súčasným podávaním azatioprínu.

Alopurinol /oxipurinol /tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy

Aktivita xantínoxidázy je inhibovaná alopurinolom, oxipurinolom a tiopurinolom, čo vedie k zníženej konverzii biologicky aktívnej kyseliny 6-tioinozínovej na biologicky inaktívnu kyselinu 6-tiourovú.

Ak sa alopurinol, oxipurinol a / alebo tiopurinol podávajú súbežne so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom, dávka 6-merkaptopurínu a azatioprínu sa má znížiť na 25% pôvodnej dávky (pozri časť 4.2).

Na základe predklinických údajov, ďalšie inhibítory xantínoxidázy, ako je febuxostát, môžu predĺžiť účinok azatioprínu, čo môže mať za následok výraznejší útlm kostnej drene. Súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie primeraného zníženia dávky azatioprínu.

Aminosalicyláty

Existuje *in vitro* a *in vivo* dôkaz, že deriváty aminosalicylátu (napríklad olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín) inhibujú enzým TPMT. Preto môže byť potrebné zvážiť nižšie dávky azatioprínu, keď sa podávajú súbežne s derivátmi aminosalicylátu (pozri tiež časť 4.4).

Metotrexát

Metotrexát (20 mg / m² perorálne) zvýšil AUC (area under the curve, plocha pod krivkou) 6-merkaptopurínu približne o 31% a metotrexát (2 alebo 5 g / m² intravenózne) zvýšil AUC 6-merkaptopurínu o 69 a 93%. Preto, keď sa azatioprín podáva súbežne s vysokou dávkou metotrexátu, dávka sa má upraviť tak, aby sa zachoval vhodný počet bielych krviniek.

Iné imunosupresíva

Ak sa azatioprín kombinuje s inými imunosupresívami, ako je cyklosporín alebo takrolimus, musí sa vziať do úvahy vyššie riziko nadmernej imunosupresie.

Infliximab

Medzi azatioprínom a infliximabom sa pozorovala interakcia. Pacienti, ktorí dostávali azatioprín, zaznamenali prechodné zvýšenie hladín 6-TGN (6-tioguanínový nukleotid, aktívny metabolit azatioprínu) a zníženie priemerného počtu leukocytov v prvých týždňoch po infúzii infliximabu, ktoré sa po 3 mesiacoch vrátili na predchádzajúce hodnoty.

Účinok azatioprínu na iné lieky

Antikoagulancia

Pri súbežnom podávaní s azatioprínom bola hlásená inhibícia antikoagulačného účinku warfarínu a acenokumarolu; preto môžu byť potrebné vyššie dávky antikoagulantu. Pri súbežnom podávaní antikoagulancií s azatioprínom sa odporúča starostlivé sledovanie koagulačných testov.

Neuromuskulárne blokátory

Existuje klinický dôkaz, že azatioprín antagonizuje účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií. Experimentálne údaje potvrdzujú, že azatioprín ruší neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi myorelaxanciami a ukazujú, že azatioprín zosilňuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú depolarizujúcimi myorelaxanciami (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Špecifický účinok azatioprínu na ľudskú fertilitu nie je známy.

Gravidita

Štúdie na zvieratách odhalili malformácie spôsobené azatioprínom. V štúdiách embryotoxicity preukázal azatioprín teratogénne alebo embryoletálne účinky na rôzne druhy zvierat (pozri časť 5.3). Ukázalo sa, že dochádza k významnému transplacentárnemu a transamniotickému prenosu azatioprínu a jeho metabolitov z matky na plod. Azatioprín sa nemá podávať tehotným pacientkám alebo pacientkám, ktoré plánujú otehotnieť v blízkej budúcnosti, bez dôkladného posúdenia rizika oproti prínosu.

U mnohých novorodencov, ktorých matky počas gravidity užívali azatioprín, bola zistená leukopénia a/alebo trombocytopénia. Počas gravidity sa odporúča venovať mimoriadnu starostlivosť sledovaniu krvi u matky a v prípade výskytu leukopénie dávku znížiť.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál azatioprínu (pozri časť 5.3) majú ženy vo fertilnom veku počas liečby azatioprínom a 6 mesiacov po ukončení liečby dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.

Mužom sa odporúča dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia a nespodiť dieťa počas liečby azatioprínom a 3 mesiace po ukončení liečby.

To sa tiež vzťahuje na pacientov s poruchami plodnosti v dôsledku chronickej urémie, pretože táto sa po transplantácii upravuje na pôvodný stav.

Zaznamenalo sa, že azatioprín ovplyvňuje účinnosť vnútromaternicových antikoncepčných teliesok. Preto sa pri užívaní azatioprínu odporúča používať iné alebo dodatočné antikoncepčné opatrenia.

Vplyvom pôsobenia azatioprínu v kombinácii s prednizónom *in utero* sa pozorovalo prechodné zníženie imunitnej funkcie. V prípadoch liečby azatioprínom spolu s prednizólómom sa pozorovalo spomalenie intrauterinného rastu plodu a predčasný pôrod. Dlhodobé dôsledky týchto vlastností azatioprínu nie sú známe, avšak mnoho detí vystavených pôsobeniu tejto látky *in utero* dosiahlo vek desať rokov bez akýchkoľvek zaznamenaných problémov.

Dojčenie

V kolostre a materskom mlieku žien, ktoré sa podrobili liečbe azatioprínom, sa zistil aktívny metabolit azatioprínu, 6- merkaptopurín. Dojčenie a súbežné užívanie azatioprínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú k dispozícii údaje o účinku azatioprínu na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo na schopnosť obsluhovať stroje. Z farmakológie lieku sa nedá predpovedať škodlivý účinok na tieto aktivity.

4.8 Nežiaduce účinky

Približne u 15 % pacientov sa môže očakávať výskyt nežiaducich účinkov.

Typ, frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov môže závisieť od dávky azatioprínu a od trvania liečby, ako aj od základného ochorenia pacienta alebo súbežných terapií.

Hlavným nežiaducim účinkom azatioprínu, ktorý súvisí s dávkovaním, je zvyčajne reverzibilné potlačenie funkcie kostnej drene, ktoré sa prejavuje ako leukopénia, trombocytopénia a anémia. Leukopénia sa môže vyskytnúť u viac ako 50 % všetkých pacientov liečených zvyčajnými dávkami azatioprínu.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: Vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie u pacientov po transplantácii, ktorí dostávali azatioprín v kombinácii s inými imunosupresívami.

Iné indikácie.

Menej časté: Bakteriálne, plesňové a vírusové infekcie v iných populáciách pacientov.

U pacientov užívajúcich azatioprín v monoterapii alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, najmä kortikosteroidmi, sa prejavila zvýšená náchylnosť na vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie, vrátane závažnej alebo atypickej infekcie varicellou, herpesom zoster a inými infekčnými agensmi (pozri tiež 4.4).

Veľmi zriedkavé: Po použití azatioprínu v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené prípady PML súvisiaceho s vírusom JC (pozri časť 4.4).

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Zriedkavé: Novotvary vrátane lymfoproliferatívnych porúch, kožné karcinómy (melanómy a iné karcinómy), sarkómy (Kaposiho sarkóm a iné sarkómy) a karcinóm krčka maternice in situ, akútna myeloidná leukémia a myelodysplázia (pozri tiež časť 4.4).

Riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómy a iné karcinómy), sarkómy (Kaposiho sarkóm a iné sarkómy) a karcinóm krčka maternice in situ je zvýšené u pacientov podrobujúcich sa imunosupresívnej liečbe, a to najmä u príjemcov transplantátu dostávajúcich agresívnu liečbu. Táto liečba sa má udržať na najnižších účinných hladinách. Zvýšené riziko vzniku non-Hodgkinových lymfómov u imunosuprimovaných pacientov s reumatoidnou artritídou v porovnaní s bežnou populáciou sa zdá byť aspoň sčasti spojené so samotným ochorením.

Zriedkavo sa hlásili prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplázie (niektoré v súvislosti s chromozomálnymi abnormalitami).

Veľmi zriedkavé: Hepatosplenický T-bunkový lymfóm u pacientov so zápalovým ochorením čriev užívajúcich azatioprín v kombinácii s TNF-blokátormi.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: Potlačenie funkcie kostnej drene, leukopénia.

Časté: Trombocytopénia.

Menej časté: Anémia.

Zriedkavé: Agranulocytóza, pancytopenia, aplastická anémia, megaloblastická anémia, erytroidná hypoplázia.

Azatioprín sa môže spájať so zvyčajne reverzibilným potlačením funkcie kostnej drene súvisiacim s dávkovaním, ktoré sa najčastejšie prejavuje ako leukopénia, ale niekedy tiež ako anémia a trombocytopénia a zriedkavo ako agranulocytóza, pancytopenia a aplastická anémia. Toto sa objavuje najmä u pacientov s predispozíciou k myelotoxicite, ako sú pacienti s deficitom TPMT a insuficienciou obličiek a pečene a pacienti, u ktorých sa pri súbežnej liečbe alopurinolom neznížila dávka azatioprínu.

V súvislosti s liečbou azatioprínom sa objavilo reverzibilné zvýšenie priemerného korpuskulárneho objemu a obsahu hemoglobínu v červených krvinkách, ktoré súvisí s dávkou. Tiež sa pozorovali megaloblastické zmeny kostnej drene, avšak závažná megaloblastická anémia a erytroidná hypoplázia sú zriedkavé.

Poruchy imunitného systému

Menej časté: Hypersenzitívne reakcie.

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.

Po podaní azatioprínu sa občas popísalo niekoľko rozdielnych klinických syndrémov, ktoré sa zdajú byť charakteristickými prejavmi precitlivenosti. Medzi klinické prejavy patrí celková malátnosť, závraty, nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, stuhnutosť, exantém, vyrážka, erythema nodosum, vaskulitída, bolesť svalov, bolesť kĺbov, hypotenzia, porucha funkcie obličiek, porucha funkcie pečene a cholestáza (pozri časť Poruchy pečene a žľčových ciest).

Opakované podanie v mnohých prípadoch potvrdilo súvislosť s azatioprínom.

Okamžité vysadenie liečby azatioprínom a začatie podpory cirkulácie v prípade potreby viedlo vo väčšine prípadov k uzdraveniu.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa hlásila smrť, ku ktorej prispela prítomnosť iného výrazného základného ochorenia.

Po výskyte reakcie z precitlivenosti na azatioprín sa má u každého pacienta individuálne starostlivo zvážiť potreba ďalšieho podávania azatioprínu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: Reverzibilná pneumonitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea.

Menej časté: Pankreatitída.

Veľmi zriedkavé: Kolitída, divertikulitída a perforácia čreva sa zaznamenali v skupine pacientov s transplantovaným orgánom, závažná hnačka v skupine pacientov so zápalových ochorením čreva.

Iba u menšieho počtu pacientov sa po prvom podaní azatioprínu vyskytla nauzea. Podanie tabliet po jedle to môže zmierniť.

Závažné komplikácie, vrátane kolitídy, divertikulitídy a perforácie čreva sa popisali u príjemcov transplantátu dostávajúcich imunosupresívnu liečbu. Etiológia však nie je jasne zistená. Môže to byť následok užívania vysokých dávok kortikostereoidov. Závažná hnačka znovu sa vyskytujúca pri opätovnom podaní sa zaznamenala u pacientov so zápalovým ochorením čreva liečených azatioprínom.

Pankreatitída sa zaznamenala u malého percenta pacientov liečených azatioprínom, a to najmä u pacientov s transplantovanou obličkou a tých, u ktorých bolo diagnostikované zápalové ochorenie čreva. Je náročné nájsť spojitosť medzi pankreatitídou a podávaním jedného konkrétneho liečiva, avšak niekedy jej opakovaný výskyt potvrdil súvislosť s azatioprínom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Cholestáza a zhoršenie výsledkov testov funkcie pečene.

Zriedkavé: Život ohrozujúce poškodenie pečene.

V súvislosti s liečbou azatioprínom sa občas hlásila cholestáza a zhoršenie funkcie pečene, ktoré sú zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto sa môže spájať s príznakmi reakcií z precitlivenosti (pozri Poruchy imunitného systému).

V súvislosti s chronickým podávaním azatioprínu sa predovšetkým u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánu, popisalo zriedkavé, avšak život ohrozujúce poškodenie pečene. Medzi histologické nálezy patrí dilatácia sínusoidov, peliosis hepatis, venookluzívna choroba a nodulárna regeneratívna hyperplázia. Ak je klinické podozrenie na venookluzívne ochorenie, azatioprin sa má natrvalo vysadiť. V niektorých prípadoch viedlo prerušenie liečby azatioprínom buď k dočasnému alebo trvalému uzdraveniu z hľadiska histológie pečene a symptómov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: Alopécia

Mnohokrát sa u pacientov užívajúcich azatioprin a iné imunosupresíva popisalo vypadávanie vlasov. V mnohých prípadoch tento stav spontánne vymizol aj napriek tomu, že sa v liečbe naďalej pokračovalo. Súvislosť medzi alopéciou a liečbou azatioprínom je nejasná.

Neznáme: akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), fotosenzitívna reakcia

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

Príznaky a prejavy

Hlavnými prejavmi predávkovania azatioprínom sú nevysvetliteľné infekcie, výskyt vredov v hrdle, podliatiny a krvácanie. Ich výskyt je dôsledkom potlačenia funkcie kostnej drene, ktoré môže dosiahnuť svoje maximum 9 až 14 dní po predávkovaní. Tieto znaky sa s väčšou pravdepodobnosťou prejavujú pri chronickom predávkovaní, skôr ako po akútnom predávkovaní jednorazovou dávkou. Zaznamenal sa prípad pacienta, ktorý jednorazovo užil nadmernú dávku 7,5 g azatioprínu. Okamžite po predávkovaní sa objavili toxické účinky, ako nauzea, vracanie a hnačka a následne mierna leukopénia a mierne zmeny vo funkcii pečene. Zotavenie bolo úspešné.

Liečba

Keďže neexistuje žiadny špecifický protilek, je potrebné starostlivo sledovať krvný obraz a v prípade potreby zaviesť vhodné podporné opatrenia spolu s vhodnou transfúziou krvi. Aktívne opatrenia (ako napr. použitie aktívneho uhlia) nemusia byť účinné v prípade predávkovania azatioprínom, pokiaľ sa tento postup neuskutoční do 60 minút od požitia. Ďalšie zaobchádzanie má byť klinicky indikované alebo podľa odporúčania Národného toxikologického informačného centra, ak sú k dispozícii. Hodnota dialýzy u pacientov, ktorí sa predávkovkovali azatioprínom, nie je známa, hoci azatioprin je čiastočne dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká a imunosupresívne agens, ATC kód: L04AX01.

Mechanizmus účinku

Azatioprín je proliečivo 6-merkaptopurínu (6-MP). 6-MP je inaktívny, ale pôsobí ako purínový antagonist a vyžaduje bunkovú absorpciu a intracelulárny anabolizmus k tioguanínovým nukleotidom (TGN) na imunosupresiu.

TGN a iné metabolity (napr. 6-metyl-mekaptopurín ribonukleotidy) inhibujú de novo purínovú syntézu a purínové nukleotidové interkonverzie. TGN sú tiež začlenené do nukleových kyselín a to prispieva k imunosupresívnym účinkom lieku. Iné potenciálne mechanizmy azatioprínu zahŕňajú inhibíciu mnohých ciest v biosyntéze nukleovej kyseliny, a tým zabraňujú proliferácii buniek podieľajúcich sa na stanovení a amplifikácii imunitnej reakcie.

Vzhľadom na tieto mechanizmy môže byť terapeutický účinok azatioprínu zrejмый až po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch liečby.

Aktivita metylnitroimidazolovej časti nebola jasne definovaná. Napriek tomu sa však zdá, že v porovnaní s pôsobením 6-MP modifikuje aktivitu azatioprínu v rôznych systémoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia azatioprínu je neúplná a premenlivá. Stredná (rozsah) absolútna biologická dostupnosť 6-MP po podaní azatioprínu 50 mg je 47% (27 - 80%). Rozsah absorpcie azatioprínu je podobný v gastrointestinálnom trakte, vrátane žalúdka, jejuna a slepého čreva. Avšak rozsah absorpcie 6-MP po podaní azatioprínu je variabilný a líši sa medzi miestami absorpcie, s najvyšším rozsahom absorpcie v jejune, po ktorom nasleduje žalúdok a potom slepé črevo.

Napriek tomu, že neboli vykonané žiadne štúdie o účinku potravy s azatioprínom, uskutočnili sa farmakokinetické štúdie s 6-MP, ktoré sú relevantné pre azatioprín. Priemerná relatívna biologická dostupnosť 6-MP bola približne o 26% nižšia po podaní s jedlom a mliekom v porovnaní s požitím nalačno. 6-MP nie je stabilný v miernom dôsledku vzhľadom na prítomnosť xantínoxidázy (30% degradácia v priebehu 30 minút). Azatioprín sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 3 hodiny po jedle alebo mlieku (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Distribučný objem azatioprínu v rovnovážnom stave (V_{dss}) nie je známy. Priemerná (\pm SD) zdanlivá V_{dss} 6-MP je 0,9 (\pm 0,8) l / kg, hoci to môže byť podhodnotené, pretože 6-MP je degradovaný v tele. Koncentrácie 6-MP v mozgovomiechovom moku (CSF, cerebrospinal fluid) sú nízke alebo zanedbateľné po intravenóznom alebo perorálnom podaní 6-MP.

Biotransformácia

Azatioprín sa rýchlo rozkladá *in vivo* glutatión-S-transferázou na 6-MP a metylnitroimidazolovú skupinu. 6-MP ľahko prechádza bunkovými membránami a je extenzívne metabolizovaný mnohými viacstupňovými cestami na aktívne a neaktívne metabolity, pričom žiadny z nich neprevažuje. Kvôli komplexnému metabolizmu inhibícia jedného enzýmu nevysvetľuje všetky prípady nedostatku účinnosti a / alebo výraznej myelosupresie. Prevládajúcimi enzýmami zodpovednými za metabolizmus 6-MP alebo jeho downstream metabolitov sú: polymorfný enzým tiopurín S-metyltransferáza (TPMT) (pozri časť 4.4: Aminosalicyláty), xantínoxidáza (pozri časť 4.5: Alopurinol / oxipurinol / tiopurinol), inozín monofosfát dehydrogenáza (IMPDH) (pozri časť 4.5: Ribavirín) a hypoxantín guanín fosfribosyltransferázu (HPRT). Ďalšie enzýmy podieľajúce sa na tvorbe aktívnych a neaktívnych metabolitov sú: guanozínmonofosfátsyntetáza (GMPS, ktorá tvorí TGN) a inozíntrifosfát pyrofosfátáza (ITPáza). Azatioprín samotný je tiež metabolizovaný aldehydoxidázou za vzniku 8-hydroxy azatioprínu, ktorý môže byť aktívny. Existujú aj viaceré inaktívne metabolity vytvorené inými cestami. Existujú dôkazy, že polymorfizmy v génoch kódujúcich rôzne enzýmové systémy sa podieľajú na metabolizme azatioprín môže predpovedať nežiaduce reakcie lieku na liečbu azatioprínom.

Aktivita tiopurínu S-metyltransferázy (TPMT) TPMT je nepriamo úmerná koncentrácii tioguanínu-6-

MP odvodeného z červených krviniek, pričom vyššie koncentrácie tioguanínových nukleotidov majú za následok väčšie zníženie počtu bielych krviniek a neutrofilov. U jedincov s deficitom TPMT sa vyvinuli veľmi vysoké koncentrácie cytotoxických nukleotidov tioguanínu.

Genotypové testovanie môže určiť alelický vzor pacienta. V súčasnosti tvoria 3 alely - TPMT * 2, TPMT * 3A a TPMT * 3C - približne 95% jedincov so zníženými hladinami aktivity TPMT. Približne 0,3% (1: 300) pacientov má dve nefunkčné alely (homozygotne deficientné) génu TPMT a má malú alebo žiadnu detegovateľnú aktivitu enzýmu. Približne 10% pacientov má jednu nefunkčnú alelu TPMT (heterozygotnú), čo vedie k nízkej alebo strednej aktivite TPMT a 90% jedincov má normálnu aktivitu TPMT s dvoma funkčnými alelami. Môže byť tiež skupina približne 2%, ktorá má veľmi vysokú aktivitu TPMT. Fenotypové testovanie určuje úroveň tiopurinových nukleotidov alebo aktivity TPMT v červených krvinkách a môže byť aj informatívne (pozri časť 4.4).

Eliminácia

Po perorálnom podaní 100 mg 35S-azatioprínu sa po 24 hodinách vylúčilo 50% rádioaktivity močom a 12% stolicou. V moči bola hlavnou zlúčeninou inaktívna oxidovaná metabolitová kyselina tiourová. Menej ako 2% sa vylúčilo močom vo forme azatioprínu alebo 6-MP. Azatioprín má vysoký extrakčný pomer s celkovým klírensom vyšším ako 3 l / min u zdravých dobrovoľníkov. Nie sú žiadne údaje o renálnom klírense alebo polčase azatioprínu. Renálny klírens 6-MP a polčas 6-MP sú 191 ml / min / m² a 0,9 h respektíve.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie (pozri časť 4.2).

Deti s nadváhou

V klinickej štúdii v USA bolo 18 detí (vo veku od 3 do 14 rokov) rovnomerne rozdelených do dvoch skupín; buď pomer hmotnosti k výške nad alebo pod percentilom 75. Každé dieťa podstupovalo udržiavaciu liečbu 6-MP a dávka sa vypočítala na základe plochy povrchu tela. Priemerná AUC (0 - ∞) 6-MP v skupine nad percentilom 75 bola 2,4 krát nižšia ako v skupine pod percentilom 75. Preto deti, u ktorých sa predpokladá, že majú nadváhu, môžu vyžadovať dávky azatioprínu na vyššom konci rozsahu dávkovania a odporúča sa starostlivé sledovanie odpovede na liečbu (pozri časť 4.2).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Štúdie s azatioprínom nepreukázali žiadny rozdiel vo farmakokinetike 6-MP u uremických pacientov v porovnaní s pacientmi po transplantácii obličiek. Keďže je málo známych o aktívnych metabolitoch azatioprínu pri poškodení funkcie obličiek, má sa zvážiť zníženie dávky u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Azatioprín a / alebo jeho metabolity sa eliminujú hemodialýzou, pričom približne 45% rádioaktívnych metabolitov sa eliminuje počas dialýzy počas 8 hodín.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Štúdia s azatioprínom sa uskutočnila v troch skupinách pacientov po transplantácii obličky: pacientov bez ochorenia pečene, pacientov s poškodením funkcie pečene (ale bez cirhózy) a pacientov s poškodením funkcie pečene a cirhózou. Štúdia preukázala, že expozícia 6-merkaptopurínu bola 1,6-krát vyššia u pacientov s poškodením funkcie pečene (ale bez cirhózy) a 6-krát vyššia u pacientov s poškodením funkcie pečene a cirhózou v porovnaní s pacientmi bez ochorenia pečene. Preto sa má zvážiť zníženie dávky u pacientov s poškodenou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teratogenita alebo embryo letalita sa pozorovali na mnohých druhoch zvierat s rôznym stupňom náchylnosti. Dávka 5 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti denne podaná králikom v 6. až 14. dni gravidity spôsobila abnormality skeletu. Dávky 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti denne podané myšiam a potkanom v 3. až 12. dni gravidity boli pre embryá smrteľné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón 25 (E1201)
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát (E572)
koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

polyvinylalkohol
mastenec (E553b)
makrogol 3350
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v polyetylénových plastových obaloch s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom.

Veľkosť balenia:

50 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Neexistujú žiadne riziká spojené so zaobchádzaním s filmom obalenými tabletami, pokiaľ majú neporušenú obalovú vrstvu. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne osobitné bezpečnostné opatrenia.

S cytotoxickými látkami sa má však zaobchádzať v prísnom súlade s pokynmi v prípade, že zdravotnícky personál delí tablety na polovice (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nepoužitý liek ako aj kontaminované prístroje majú byť dočasne uskladnené v zreteľne označených nádobách. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0714/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024