

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMURAN, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 50 mg asatiopriini.
INN. *Azathioprinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Iga 50 mg tablett sisaldab 74 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Tabletid on kollast värvi, ümmargused, kaksikkumerad, poolitusjoonega; tablettidele on pressitud 'IM 5'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asatiopriini kui immuunosupresseerivat antimetaboliiti kasutatakse üksi või sagedamini kombinatsioonis teiste ravimite (enamasti kortikosteroididega) ja protseduuridega, mis mõjutavad immuunvastust. Ravitoime, sealhulgas võimalik steroidi annuse vähendamist võimaldav toime, võib ilmuda alles nädalate või kuude pärast, mis vähendab kortikosteroidide suurte annuste ja pikaajalise raviga seotud toksilisust.

Asatiopriin kombinatsioonis kortikosteroididega ja/või teiste immuunosupressiivsete ravimite ja protseduuridega on näidustatud elulemise tõstmiseks organtransplantatsiooni järgselt, nagu neerutransplantatsioon, südame-transplantatsioon ja maksatransplantatsioon. See võimaldab vähendada kortikosteroidi annust neerutransplantatsiooniga patsientidel.

Asatiopriin on näidustatud mõõduka kuni raske põletikulise soolehaiguse (Crohni tõbi või haavandiline koliit) raviks patsientidele, kellele on ette nähtud kortikosteroidraviga, patsientidele, kes ei talu kortikosteroidravi või patsientidele, kelle haigus ei allu teisele standardsele esmavaliku ravile.

Asatiopriin üksi või tavaliselt kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste ravimite ja protseduuridega on saadava kliinilise kasu tõttu (mh kortikosteroidide annuse vähendamine või ravi lõpetamine) näidustatud järgmiste haiguste raviks:

- raske reumatoidartriit;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- dermatomüosiit ja polümüosiit;
- autoimmuunne krooniline aktiivne hepatiit;
- *pemfigus vulgaris* (autoimmuunne villtõbi);
- nodoosne polüarteriit;

- autoimmuunne hemolüütiline aneemia;
- krooniline refraktoorne idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erijuhtumite korral tuleb järgida vastavas meditsiinalases kirjanduses toodud kliinilistel kogemustel põhinevaid juhiseid.

Populatsioonid

Täiskasvanud

Transplantatsioon

Vastavalt rakendatavale immunosupressiivsele raviskeemile, manustatakse esimesel ravipäeval tavaliselt kuni 5 mg/kg ööpäevas. Vajalik säilitusannus on tavaliselt vahemikus 1...4 mg/kg kohta ööpäevas ning seda tuleb kohandada vastavalt kliinilistele nõuetele ja hematoloogilisele taluvusele. Tõendid näitavad, et äratõukereaktsiooni ohu tõttu peab ravi asatiopriiniga jätkuma määratud aja, isegi kui vajalik annus on väike.

Muud haigused

Algannus on tavaliselt 1...3 mg/kg kohta ööpäevas ning annust kohandatakse tavaliselt selles vahemikus vastavalt kliinilisele efektile (mis ei pruugi avalduda nädalate või kuude jooksul) ja hematoloogilistele näitajatele. Ravivastuse ilmnemisel tuleb kaaluda säilitusannuse vähendamist madalaimale võimalikule annusele, millega ravivastus püsib. Kui patsiendi seisund ei parane 3 kuu jooksul, tuleb kaaluda asatiopriin-ravi lõpetamist. Põletikulise soolehaigusega patsientidel tuleb kaaluda vähemalt 12 kuu pikkust ravi ning ravivastus ei pruugi kliiniliselt ilmneda 3 kuni 4 kuu jooksul.

Säilitusannus võib olla vahemikus vähem kui 1 mg/kg kehakaalu kohta kuni 3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, sõltuvalt kliinilisest seisundist ja patsiendi individuaalsest ravivastusest, sh hematoloogilisest taluvusest.

Lapsed

Transplantatsioon

Annustamine lastele on sama nagu täiskasvanutele (vt lõik 4.2– Transplantatsioon – täiskasvanud“).

Muud näidustused

Annustamine lastele on sama nagu täiskasvanutele (vt lõik 4.2– Transplantatsioon – täiskasvanud“).

Ülekaalulised lapsed

Ülekaalulised lapsed võivad vajada soovitud annusevahemiku ülemisel piiril olevaid annuseid ning soovitatav on ravivastuse pidev monitoorimine (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Andmed asatiopriini kasutamise kohta eakatel on ebapiisavad. Kuigi saadaolevad andmed ei viita kõrvaltoimete suurenenud sagedusele eakatel patsientidel võrreldes teiste patsientidega, on soovitatav jälgida neeru- ja maksafunktsiooni ning kahjustuse korral kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kuna asatiopriini farmakokineetikat ei ole ametlikult neerukahjustuse korral uuritud, ei saa spetsiifilisi annustamissoovitusi anda. Kuna neerukahjustuse korral võib asatiopriini ja selle metaboliitide eritumine olla aeglasem, tuleb neerukahjustusega patsientidel kaaluda algannuse vähendamist. Patsiente tuleb jälgida annusega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kuna asatiopriini farmakokineetikat ei ole ametlikult maksakahjustuse korral uuritud, ei saa spetsiifilisi annustamissoovitusi anda. Kuna maksakahjustuse korral võib asatiopriini ja selle metaboliitide eritumine olla aeglasem, tuleb maksakahjustusega patsientidel kaaluda algannuse vähendamist. Patsiente tuleb jälgida annusega seotud kõrvaltoimete suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

TPMT defitsiidiga patsiendid

Tiopuriin-S-metüültransferaasi aktiivsuse päriliku languse või puudusega patsientidel on asatiopriini tavaannuste kasutamisel suurem risk asatiopriini tõsise toksilisuse tekkeks ja need patsiendid vajavad üldjuhul märgatavalt väiksemaid annuseid. Optimaalset algannust homosügootse defitsiidiga patsientidele ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Enamus heterosügootse TPMT defitsiidiga patsientidest taluvad asatiopriini soovitatavaid annuseid, kuid mõnel juhul tuleb annust vähendada. Saadaval on TPMT genotüübi ja fenotüübi testid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on suurem oht raskekujulise asatiopriini toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.4). Enne asatiopriiniga ravi alustamist võib kaaluda NUDT15 mutatsioonide genotüüpilist testimist. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Koostoimed teiste ravimitega

Ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (nt allopurinool) ja asatiopriini samaaegsel manustamisel on väga oluline manustada ainult 25% asatiopriini tavalisest annusest, sest allopurinool aeglustab asatiopriini katabolismi (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

Asatiopriini võib manustada koos toiduga või tühjale kõhule, kuid patsiendid peaksid seda tegema iga kord samamoodi. Mõnedel patsientidel tekib esmakordse asatiopriini manustamise järgselt iiveldus. Suukaudsel manustamisel võib iiveldust leevendada tablettide manustamine pärast sööki. Samas võib asatiopriini tablettide manustamisel pärast sööki väheneda imendumine, seega tuleb suukaudse manustamise korral jälgida ravi efektiivsust (vt lõik 4.8). Ravimit ei tohi manustada piima ega piimatoodetega (vt lõik 4.5). Asatiopriini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast piimatoodete manustamist (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus asatiopriini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Arst peab olema ettevaatlik, kui esineb teadaolev ülitundlikkus 6-merkaptopuriini suhtes, kuna see viitab ka tõenäoliselt ülitundlikkusele asatiopriini suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Elusvaktsiiniga vaksineerimine võib immuunpuudulikkusega isikutel põhjustada infektsiooni teket. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav vähemalt 3 kuu jooksul pärast asatiopriin-ravi (vt lõik 4.5).

Ribaviriini ja asatiopriini kooskasutamine ei ole soovitatav. Ribaviriin võib vähendada asatiopriini efektiivsust ja suurendada toksilisust (vt lõik 4.5).

Jälgimine

Asatiopriini kasutamise kaasnep toksiliste kõrvaltoimete oht. Seda ravi tohib määrata ainult juhul, kui on võimalik tagada piisav toksilisuse kontroll kogu ravi kestel.

Eriti tähelepanelikult tuleb jälgida hematoloogilist vastust ja säilitusannust tuleb vähendada väikseima annuseni, mis on vajalik kliinilise vastuse saamiseks.

Esimese 8 ravinädala jooksul tuleb täisverepilti (sh trombotsüütide arvu) kontrollida kord nädalas või sagedamini juhul, kui kasutatakse suuri annuseid või kui esineb raske neeru- ja/või maksafunktsiooni häire. Edasise ravi käigus võib täisverepilti kontrollida harvem, kuid soovitatav on seda teha kord kuus või kõige rohkem iga 3 kuu tagant.

Ravi tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad esimesed märgid vererakkude arvu ebanormaalsest vähenemisest, sest leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine võib jätkuda ka pärast ravi lõpetamist.

Asatiopriin-ravi saavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad teataksid koheselt infektsiooninähtude, spontaanse verevalumi või verejooksu ning muude luuüdi supressiooninähtude tekkest. Luuüdi supressioon on pöörduva iseloomuga, kui asatiopriini kasutamine lõpetatakse piisavalt vara.

Asatiopriin on hepatotoksiline ja ravi ajal tuleb korrapäraselt teha maksafunktsiooni teste. Eelneva maksahaiguse esinemisel või teise potentsiaalselt hepatotoksilise ravi samaaegsel saamisel võib osutuda vajalikuks sagedasem jälgimine. Patsiente tuleb informeerida, et nad ikteruse tekkimisel ravi kohe katkestaksid.

Isikud, kellel esineb ensüüm tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) kaasasündinud defitsiit, võivad olla ebatavaliselt tundlikud asatiopriini luuüdi pärssiva toime suhtes ning neil on kalduvus luuüdi supressiooni kiireks tekkeks pärast asatiopriin-ravi alustamist. Olukorda halvendab veelgi TPMT-d pärssivate ravimite (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) samaaegne manustamine. Samuti on teatatud, et TPMT aktiivsuse langus suurendab sekundaarse leukeemia ja müelodüsplaasia ohtu isikutel, kes saavad 6-merkaptopuriini (asatiopriini aktiivne metaboliit) kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.8). Mõned laborid teevad analüüse tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) defitsiidi määramiseks, kuigi nende analüüsides ei ole õnnestunud kindlaks teha kõiki patsiente, kellel on oht raskekujulise mürgistuse tekkeks. Seetõttu on siiski vajalik vererakkude arvu hoolikas jälgimine. Asatiopriini annust võib olla vajalik vähendada, kui seda kombineeritakse teiste ravimitega, mille esmaseks ja teiseks toksilisuse nähuks on müelosupressioon (vt lõik 4.5).

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on tiopuriini tavapäraste annuste korral suurem oht raskekujulise asatiopriini toksilisuse, nt varajase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T esinemissagedus erinevates etnilistes gruppides on järgmine: ida-aasialastel 10%, latiinodeel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Ülitundlikkus

Patsientidele, kellel arvatakse olevat eelnevalt esinenud ülitundlikkus 6-merkaptopuriini suhtes, ei tohi soovitada selle eelravimi asatiopriini kasutamist ja vastupidi, välja arvatud juhul, kui patsiendil on allergoloogiliste testidega kinnitatud ülitundlikkus kõnealuse ravimi suhtes ja tõestatud negatiivne tulemus.

Neeru- ja/või maksakahjustus.

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele tuleb asatiopriini manustada ettevaatusega. Sellistel patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist ning hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lesch-Nyhani sündroom

Piiratud andmed näitavad, et asatiopriin ei ole kasulik patsientidele, kellel esineb hüpoksaantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaasi defitsiit (Lesch-Nyhani sündroom). Seega võttes arvesse nende patsientide metabolismi häireid, ei soovitata nendele asatiopriini määrata.

Mutageensus

Kromosoomimutatsioone on täheldatud nii asatiopriin-ravi saanud mees- kui naispatsientidel. Raske on hinnata asatiopriini rolli nende mutatsioonide tekkes.

Kromosoomimutatsioone, mis aja jooksul kaovad, on demonstreeritud asatiopriinravi saanud patsientide järglaste lümfotsüütides. Välja arvatud mõned äärmiselt harvad juhud, ei ole mutatsioonid asatiopriinravi saanud patsientide järglastel füüsiliselt avaldunud. On näidatud, et asatiopriinil ja pika laine pikkusega ultraviolettkiirgusel on sünergistlik klastogeneenne toime erinevate haiguste ravimiseks asatiopriinravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.6).

On täheldatud, et teatud haiguste korral on asatiopriinil pikalainelise UV-kiirgusega sünergistlik klastogeneenne toime .

Kartsinogeensus

Immunosupressiivset ravi (sh asatiopriin) saavatel patsientidel on lümfoproliferatiivsete haiguste ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eelkõige nahavähi (melanoom ja mittemelanoom), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela *in situ* vähi tekke suurem risk. Suurem risk näib olevat seotud immunosupressiivse ravi tugevuse ja kestusega. On andmeid, et immunosupressiivse ravi katkestamine põhjustab lümfoproliferatiivse haiguse osalist taandumist.

Mitmed immunosupressantid (sh tiopuriinid) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu rakendada ettevaatusega, sest see võib põhjustada mõnel juhul surmaga lõppevaid lümfoproliferatiivseid haigusi. Mitme samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab Epstein-Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsete haiguste tekkimise riski.

Mitmed immunosupressiivset ainet saavatel patsientidel on oht ülemäärase immunosupressiooni tekkeks, mistõttu tuleb neil kasutada väiksemaid efektiivseid annuseid.

Patsiendid, kellel on suurem oht nahavähi tekkeks, peavad piirama kokkupuudet päikesevalguse ja ultraviolettkiirgusega, kandes kaitsvat riietust või kasutades kõrge faktoriga päikesekaitset.

Asatiopriini kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis TNF-vastaste ravimitega või muude immunosupressantidega on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkest. Peaaegu kõik teatatud juhud ilmsid põletikulise soolehaigusega patsientidel, mõned ka teistel populatsioonidel (vt lõik 4.8).

Makrofaagide aktiveerumise sündroom:

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on tuntud eluohtlik haigus, mis võib tekkida autoimmuunhaiguse, eelkõige põletikulise soolehaigusega (IBD) patsientidel, ja asatiopriini kasutamine võib vastuvõtlikkust selle haiguse tekkeks suurendada. Kui makrofaagide aktiveerumise sündroom tekib või on selle kahtlus, tuleb seda hinnata ja ravida võimalikult vara ning ravi asatiopriiniga tuleb katkestada. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud selliste nakkuste nagu Epstein-Barri viiruse ja tsütomegaloviiruse suhtes, sest teadaolevalt käivitavad need makrofaagide aktiveerumise sündroomi.

Varicella zoster-infektsioon (vt lõik 4.8)

Infektsioon varicella zoster-viirusega (VZV; tuulerõuged ja herpes zoster) võib immunosupressantide manustamise ajal olla raske kuluga. Ettevaatlik peab olema eeskätt järgneva suhtes: enne immunosupressantide manustamise alustamist peab arst kontrollima, kas patsiendil on anamneesis VZV. Varasema kokkupuute kindlakstegemiseks võivad kasulikuks osutada seroloogilised

testid. Vastava anamneesita patsiendid peavad hoiduma kokkupuutest inimestega, kellel on tuulerõuged või herpes zoster. Kui patsient puutub kokku VZV-ga, peab olema eriti ettevaatlik, et vältida tuulerõugete või herpes zoster'i teket ning kaaluda võib passiivset immuniseerimist varicella-zoster immuunglobuliiniga (VZIG).

Kui patsiendil on VZV-infektsioon, peab rakendama vajalikke abinõusid, mis võivad hõlmata viirusevastast ravi ja toetavat ravi.

Progresseeruv hulgikoldeline leukoentsefalopaatia

Patsientidel, kes saavad asatiopriini koos teiste immunosupressiivsete ainetega, on teada antud inimese polüoomiviiruse poolt põhjustatud oportunistlikust infektsioonist – progresseeruvast hulgikoldelisest leukoentsefalopaatiast. Immunosupressiivne ravi tuleb katkestada progresseeruva hulgikoldelise leukoentsefalopaatia esimeste märkide või haigusele viitavate sümptomite ilmnemisel ja diagnoosi kindlaks tegemiseks tuleb läbi viia asjakohane hindamine (vt lõik 4.8).

B-hepatiit (vt lõik 4.8)

B-hepatiidi viirusekandjatel (patsiendid, kes on positiivsed hepatiit B pinnaantigeeni suhtes [HBsAg] kauem kui 6 kuu jooksul) või immunosupressante saavatel patsientidel, kellel on eelnevalt diagnoositud HBV infektsioon, esineb HBV replikatsiooni reaktiveerumise risk, millega kaasneb asümptomaatiline HBV DNA ja ALAT aktiivsuse suurenemine seerumis. Järgida tuleb kohalikke ravijuhiseid ning vajalik võib olla profülaktiline ravi suukaudsete HBV-vastaste ravimitega.

Neuromuskulaarsed blokaatorid

Eriti hoolikas tuleb olla asatiopriini samaaegsel manustamisel koos selliste neuromuskulaarsete blokaatoritega nagu atrakuurium, rokuroonium, tsisatrakuurium või suksametonium (tuntud ka kui suksinüülkoliin) (vt lõik 4.5). Anestesioloogid peavad kontrollima, kas patsientidele manustati enne kirurgilist operatsiooni asatiopriini.

Laktoos

Patsiendid, kellel esinevad harvaesinevad pärilikud haigused nagu galaktoosi imendumishäired, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toit, piim ja piimatooted

Asatiopriini manustamine koos toiduga võib vähesel määral vähendada süsteemset imendumist, kuid sellel puudub tõenäoliselt kliiniline olulisus (vt lõik 4.8). Seeg asatiopriini võib manustada koos toiduga või tühjale kõhule, kuid patsiendid peaksid seda tegema iga kord samamoodi. Ravimit ei tohi võtta koos piima või piimatoodetega, kuna need sisaldavad ksantiinoksüdaasi, ensüümi, mis metaboliseerib 6-merkaptopuriini ning võib seetõttu põhjustada 6-merkaptopuriini kontsentratsiooni vähenemist plasmas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Vaktsiinid

Asatiopriini immunosupressiivne toime võib põhjustada atüüpilist või potentsiaalselt kahjulikku vastust elusvaktsiinidele. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav vähemalt 3 kuu jooksul pärast asatiopriin-ravi (vt lõik 4.4).

Ravivastus surmatud vaktsiinidele on tõenäoliselt vähenenud ja sellist ravivastust hepatiit B vaktsiinile on täheldatud patsientidel, kes on saanud asatiopriini kombinatsioonis kortikosteroididega.

Väikeses kliinilises uuringus selgus, et asatiopriini standardsed raviannused ei mõjuta negatiivselt ravivastust polüvalentsele pneumokokkvaktsiinile, nagu hinnati antikapsulaarse spetsiifilise antikeha keskmise kontsentratsiooni põhjal.

Samaaegselt manustatavate ravimite toime asatiopriinile

Ribaviriin

Ribaviriin inhibeerib ensüüm inosinmonofoaatdehüdrogenaasi (IMPDH), mis põhjustab aktiivsete 6-tioguaaniinnukleotiidide tekke vähenemist. Asatiopriini ja ribaviriini samaaegse manustamise järgselt on teatatud raskekujulisest müelosupressiooni tekkest, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne manustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Tsütostaatilised/müelosupressiivsed ravimid (vt lõik 4.4).

Võimalusel tuleb vältida tsütostaatiliste ravimite või müelosupressiivse toimega ravimite, nt penitsilliini samaaegset manustamist. Tõsiseid hematoloogilisi hälbeid põhjustavate asatiopriini ja trimethoprim/sulfamethoxazole koostoimete kohta on vastukäivad kliinilised aruanded.

Osades juhtumiaruannetes oletatakse, et hematoloogilised hälbed võivad tekkida asatiopriini ja AKE-inhibiitorite samaaegsest manustamisest.

Tsimetidiinil ja indometatsiinil võivad olla müelosupressiivsed toimed, mida asatiopriini samaaegne manustamine võib võimendada.

Allopurinool/oksimpurinool/tiopurinool ja teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid

Allopurinool, oksipurinool ja tiopurinool inhibeerivad ensüümi ksantiinoksüdaasi, mis põhjustab bioloogiliselt aktiivse 6-tioinosiinhappe vähenenud muutumist bioloogiliselt inaktiivseks 6-tiokusihappeks.

Allopurinooli, oksipurinooli ja/või tiopurinooli samaaegsel manustamisel 6-merkaptopuriiniga või asatiopriiniga tuleb 6-merkaptopuriini või asatiopriini annust vähendada 25% algannuseni (vt lõik 4.2).

Lähtudes mittekliinilistest andmetest võivad teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid nagu febüksostaat, pikendada asatiopriini toimet, mis võib omakorda võimendada luuüdi supressiooni. Samaaegne manustamine ei ole soovitatav, sest asatiopriini annuse sobiva vähendamise määramiseks ei ole piisavalt andmeid.

Aminosalitsülaad

In vitro ja *in vivo* on tõestatud, et aminosalitsülaadi derivaadid (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) pärsvivad TPMT ensüümi. Seetõttu võib samaaegsel manustamisel aminosalitsülaadi derivaatidega osutada vajalikuks asatiopriini väiksemate annuste kasutamine (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Metotreksaat (suukaudselt 20 mg/m²) suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d ligikaudu 31% ja metotreksaat (intravenoosselt 2 või 5 g/m²) suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d vastavalt 69% ja 93%.

Infliksiimab

Crohni tõve korral on täheldatud asatiopriini ja infliksiimabi koostoimet. Esimestel nädalatel pärast infliksiimabi infusiooni tõusis asatiopriini saavatel patsientidel mõõduvalt 6-TGN (6-tioguaaniinnukleotiid – asatiopriini aktiivne metaboliit) tase ja vähenes leukotsüütide keskmine arv, mis taastusid 3 kuu pärast eelnevate näitudeni.

Neuromuskulaarsed ained

Asatiopriini antagonistlik toime mittedepolariseerivatele lihaselõõgastitele on kliiniliselt tõendatud. Uuringuandmed kinnitavad, et asatiopriin neutraliseerib mittedepolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarse blokaadi, ning näitavad, et asatiopriin võimendab depolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarset blokaadi (vt lõik 4.4).

Asatiopriini toime teistele ravimitele

Antikoagulandid

Samaaegsel manustamisel asatiopriiniga on teatatud varfariini ja atsenokumarooli antikoaguleeriva toime vähenemisest, seega võib olla vajalik antikoagulantide suuremate annuste manustamine. Antikoagulantide samaaegsel manustamisel asatiopriiniga on soovitatav hoolikalt jälgida koagulatsiooniteste.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Asatiopriin-ravi toime inimese fertiilsusele ei ole teada.

Rasedus

Asatiopriin ja selle metaboliidid kanduvad märkimisväärses koguses emalt lootele läbi platsenta ja amniomivedeliku.

Ilma hoolika riski klassi hindamiseta ei tohi asatiopriini manustada rasedatele patsientidele või patsientidele, kes plaanivad lähitulevikus rasestuda.

Asatiopriini teratogeensus inimesele ei ole kindel. Nagu kõikide tsütotoksiliste kemoterapeutikumide kasutamisel, tuleb kasutada adekvaatset kontratseptsiooni, kui üks partner saab asatiopriin-ravi.

Mutageensus

Imuran-ravi saavate patsientide järglastel on täheldatud kromosomaalseid häireid, mis ilmnevad aja jooksul. Välja arvatud väga harvadel juhtudel, ei ole Imuran-ravi saavate patsientide järglastel täheldatud ilmseid füüsilisi hälbeid.

Asatiopriinil ja pika lainepikkusega ultraviolettkiirgusel on täheldatud sünergistlikku klastogeenset toimet erinevate haiguste ravimiseks asatiopriinravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Asatiopriini manustamisel rasedale, eelkõige kombinatsioonis kortikosteroididega, on kirjeldatud enneaegsete sündide sagedamist ja madalamat sünnikaalu. Samuti on kirjeldatud spontaanabortide teket ravimi manustamisel rasedale või juhul, kui meespartner kasutab ravimit eostamise ajal.

Leukopeenia ja/või trombotsütopeenia teket on täheldatud vastsündinutel, kelle emad said asatiopriinravi kogu raseduse jooksul. Raseduse ajal on hematoloogiliste näitajate kontroll eriti tähtis.

Imetamine

6-merkaptopuriini on leitud asatiopriinravi saavate naiste rinnapiimas ja kolostrumis. Saadaolevad andmed näitavad, et rinnapiima eritunud ravimi hulk on madal. Saadaolevate piiratud andmete alusel, on risk vastsündinutele/imikutele ebatõenäoline, kuid seda ei saa välistada.

Asatiopriini saavatel naistel on soovitatav imetamist vältida, välja arvatud juhul, kui saadav kasu kaalub üle võimalikud riskid.

Kuna 6-merkaptopuriin on tugev immunosupressant, tuleb juhul, kui otsustakse last imetada, jälgida imikut immunosupressiooni, leukopeenia, trombotsütopeenia, hepatotoksilisuse, pankreatiidi või teiste 6-merkaptopuriini toimete nähtude suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed asatiopriini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

Nende tegevuste kahjulikku toimet ei ole võimalik asatiopriini farmakoloogiliste omaduste alusel ette ennustada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Asatiopriini kohta puuduvad kaasaegsed kliinilised andmed, mida saaks kasutada kõrvaltoimete esinemissageduse kindlakstegemiseks. Kõrvaltoimete esinemissagedus võib varieeruda näidustusest olenevalt.

Kõige olulisemad kõrvaltoimed on luuüdi depressioon, mis kõige sagedamini väljendub leukopeeniana, trombotsütopeeniana või aneemiana; viirus-, seen- või bakteriaalsed infektsioonid; eluohtlik maksakahjustus, ülitundlikkus, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermaalne toksiline nekrolüüs.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Sagedused on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Viirus-, seen- või bakteriaalsed infektsioonid transplantatsioonipatsientidel, kes saavad asatiopriini kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega
	Aeg-ajalt	Viiruslikud, seen- ja bakteriaalsed infektsioonid teistes patsiendigruppides
	Väga harv	Asatiopriini kasutamise järgselt kombinatsioonis immunosupressiivsete ainetega on esinenud inimese polüoomiviirusega seotud progresseeruva hulgakoldelise leukoentsefalopaatia juhte (vt lõik 4.4).
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Kasvaja, nagu lümfoproliferatiivsed haigused, nahavähid (melanoomid ja mittemelanoomid), sarkoomid (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela <i>in situ</i> vähk, äge müeloidne leukeemia ja müelodüsplaasia (vt lõik 4.4).
	Teadmata	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (vt lõik 4.4).
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi depressioon, leukopeenia
	Sage	Trombotsütopeeniana
	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Agranulotsütoos, pantsütopeeniana, aplastiline aneemia, megaloblastiline aneemia, erütrotsüütide hüpoplaasia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Väga harv	Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Pöörduv pneumoniit
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Pankreatiit
	Väga harv	Transplantatsiooni läbi teinud patsientidel on kirjeldatud koliidi, divertikuliidi ja sooleperforatsioonide teket ning põletikulise

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
		soolehaigusega patsientidel rasket kõhulahtisust
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Kolestaas
	Harv	Eluohtlik maksakahjustus
Uuringud	Aeg-ajalt	Maksafunktsiooni näitajate halvenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Alopeetsia
	Teadmata	Sweet'i sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos) valgustundlikkus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid ja infestatsioonid

Patsiendid, kes saavad asatiopriini monoterapiiana või kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, eriti glükokortikosteroididega, on vastuvõtlikumad igasuguste bakteriaalsetele, viirus- ja seeninfektsioonidele, sealhulgas raskekujuline või ebatüüpiline infektsioon varicella, herpes zoster'i ja teiste infektsioonitekitajatega (vt lõik 4.4).

Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Harva on teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplaasia tekkest (mõned juhud seoses kromosoommutatsioonidega).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Asatiopriin-raviga võib kaasneda annusest sõltuv ja üldjuhul pöörduv luuüdi supressioon, mis sagedamini avaldub leukopeeniana, kuid mõnikord ka aneemia ja trombotsütopeeniana ning harva agranulotsütoosi, pantsütopeeniana ja aplastilise aneemiana. Need kõrvaltoimed esinevad eeskätt TPMT defitsiidi ja neeru- või maksapuudulikkuse korral ning patsientidel, kes ei saa samaaegse allopurinoolravi ajal vähendada asatiopriini annust.

Asatiopriin-ravi korral on tekkinud pöörduv ja annusest sõltuv erütrotsüütide arvu ja erütrotsüütide hemoglobiinisalduse suurenemine. Täheldatud on luuüdi megaloblastilisi muutusi, kuid raske megaloblastiline aneemia ja erütrotsüütide hüpoplaasia on tekkinud harva.

Immuunsüsteemi häired

Asatiopriini manustamise järgselt on kirjeldatud aeg-ajalt erinevate kliiniliste sündroomide teket, mis on ülitundlikkuse idiosünkraatilised ilmingud. Kliinilisteks nähtudeks on üldine halb enesetunne, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, lihaskangus, nahalööve, nodoosne erüteem, vaskuliit, lihas- ja liigesvalud, hüpotensioon, neeru- ja maksafunktsiooni häired ning kolestaas (vt maksa ja sapiteede häired).

Paljudel juhtudel on kindlaks tehtud seos asatiopriini kasutamisega.

Asatiopriini kohene ärajätmine ja toetavate ravimeetmete rakendamine on enamikel juhtudel viinud ülitundlikkusnähtude taandumiseni.

Väga harva on asatiopriini kasutamisel esinenud surmajuhtumeid, mille puhul on esinenud kaasuv raske patoloogia. Pärast ülitundlikkusreaktsiooni tekkimist tuleb asatiopriin-ravi jätkamise vajaduse üle otsustada individuaalselt.

Seedetrakti häired

Vähesel hulgal patsientidest esineb tablettide manustamise järgselt esialgu iiveldust. Seda saab vähendada, kui tablette manustada pärast sööki. Samas võib asatiopriini tablettide manustamisel pärast sööki väheneda imendumine, seega tuleb suukaudse manustamise korral jälgida ravi efektiivsust (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2).

Immunosupressiivset ravi saavatel transplantatsioonipatsientidel on kirjeldatud raskeid seedetrakti kõrvaltoimeid, sealhulgas koliidi, divertikuliidi ja sooleperforatsiooni teket. Nende kõrvaltoimete

etioloogia ei ole aga täielikult kindlaks tehtud ja seda seostatakse glükokortikosteroidide suurte annustega. Põletikulise soolehaigusega patsientidel on kirjeldatud rasket kõhulahtisust. Selliste patsientide ravimisel tuleks meeles pidada, et haiguse ägenemine võib olla tingitud ravimi tarvitamisest.

Väikesel osal patsientidest on tekkinud pankreatiit, eelkõige neil, kellel esineb põletikuline soolehaigus või on siirdatud neer.

Maksa ja sapiteede häired

Asatiopriin-ravi ajal on mõnikord tekkinud kolestaas ja maksafunktsiooni häired, mis üldjuhul taanduvad ravi ärajätmisel. See võib olla seotud ülitundlikkusreaktsiooni sümptomitega (vt *Immuunsüsteemi häired*).

Asatiopriini pikaajalise manustamisega seoses on harva kirjeldatud eluohtliku maksakahjustuse teket, eriti transplantatsioonipatsientidel. Histoloogiline leid näitab sinusoidaalset laienemist, maksa pelioosi, veenide oklusiivset haigust või nodulaarset regeneratiivset hüperplaasiat. Mõnel juhul on asatiopriini ärajätmine viinud maksakahjustuse histoloogilise leiu ja sümptomite ajutise või püsiva taandumiseni.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Asatiopriini ja teisi immunosupressante kasutataval patsientidel on sageli esinenud juuste väljalangemist. Paljudel juhtudel on see taandunud spontaanselt, vaatamata ravi jätkumisele.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel oodatavalt sarnane täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Asatiopriini üleannustamise põhisümptomiteks on atüüpilised infektsioonid, suuõõne haavandid, verevalumid ja veritsemine, mis on põhjustatud luuüdi supressioonist ning võivad avalduda maksimaalselt 9...14 päeva pärast ravi algust. Antud sümptomid on iseloomulikud pidevale, mitte ühekordsele üleannustamisele. Ühekordse üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kergekujuline leukopeenia ning mõningad kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates. Taastumine on tavapärane.

Ravi

Et spetsiifilist antidooti ei ole, tuleb jälgida vererakkude arvu ja rakendada üldiseid toetavaid meetmeid koos asjakohase vereülekannde alustamisega, kui see on vajalik. Aktiivsed meetmed (nt aktiivsöe kasutamine) ei pruugi asatiopriini üleannustamisel olla efektiivsed, v.a juhul, kui protseduuri saab teha 60 minuti jooksul pärast tableti alla neelamist.

Edasine ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele näidustusele.

Kuigi asatiopriin on osaliselt dialüüsitav, ei ole dialüüsi väärtus asatiopriini eemaldamisel organismist teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ja immunomoduleerivad ained, immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood. L04AX01

Asatiopriin on antimetaboliitide klassi kuuluv immunosupressant. Asatiopriini kasutatakse immunosupressiivse vahendina ning tihti kombineeritakse teda teiste ravimitega (tavaliselt glükokortikosteroididega). Terapeutiline toime ilmneb pärast nädalaid või kuid kestnud ravi. Asatiopriini manustamisel koos glükokortikosteroididega on viimaste vajadus väiksem, seega vähenevad glükokortikosteroidide pikaajalise suurtes annustes kasutamise kaasnevad kõrvaltoimed.

Asatiopriin on 6-merkaptopuriini (6-MP) eelravim. 6-MP on inaktiivne, kuid toimib puriini antagonistina ja vabab immunosupressiivse toime tekkeks rakku sisenemist ning intratsellulaarset anabolismi tioguaniniinnukleotiidideks (TGN). TGN-id ja teised metaboliidid (nt 6-metüül-merkaptopuriin-ribonukleotiidid) inhibeerivad *de novo* puriini sünteesi ja puriinnukleotiidide interkonversiooni. TGN-id inkorporeeritakse ka nukleiinhapetesse ja see täiendab ravimi immunosupressiivset toimet. Asatiopriini teised võimalikud mehhanismid on järgmised:

- nukleiinhappe biosünteesi inhibeerimine erinevatel viisidel, mis takistab immuunvastust tagavate rakkude proliferatsiooni.

Asatiopriini terapeutiline efekt saabub nädalate või kuude jooksul.

Metüülnitroimidiasooli rühma – asatiopriini metaboliidi, kuid mitte 6-MP – toime ei ole selgelt kindlaks tehtud. Siiski näib see mitmetes süsteemides asatiopriini toimet siiski muutvat, võrreldes 6-MP toimega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Asatiopriin imendub suukaudse manustamise järgselt hästi. Ehkki uuringuid toidu toime kohta koos asatiopriiniga ei ole läbi viidud, on tehtud farmakokineetilisi uuringuid 6-MP-ga, mis sobivad ka asatiopriini kohta. 6-MP keskmine suhteline bioaadavus oli ligikaudu 27% väiksem koos toidu või piimaga manustamisel, võrreldes üleöö paastumisega. 6-MP ei ole piimas stabiilne ksantiinoksüdaaside sisalduse tõttu (30% degradeerub 30 minutiga) (vt lõik 4.2). Asatiopriini võib manustada koos toiduga või tühjale kõhule, kuid patsiendid peaksid seda tegema iga kord samamoodi. Ravimit ei tohi manustada koos piima ega piimatoodetega (vt lõik 4.2).

[³⁵S]-asatiopriini suukaudse manustamise järgselt, ilmneb maksimaalne plasma radioaktiivsus 1...2 tunni jooksul ja laguneb poolväärtusajaga 4...6 tundi. See ei peegelda asatiopriini poolväärtusaega, kuid näitab asatiopriini ja [³⁵S]-sisaldavate ravimi metaboliitide eritumist. Asatiopriini kiire ja ulatusliku metabolismi tulemusena sisaldub metaboliseerumata ravimis vaid väike osa radioaktiivsust võrreldes sellega, mis mõõdeti plasmas. Uuringute käigus, kus mõõdeti asatiopriini ja 6-merkaptopuriini kontsentratsiooni intravenoosse manustamise järgselt, on näidanud, et asatiopriini poolväärtusaeg on vahemikus 6...28 minutit ning 6-merkaptopuriini poolväärtusaeg on vahemikus 38...114 minutit.

Asatiopriin eritub 6-tiouurilise kusi happena uriiniga. Uriinis on kõrvalproduktina tuvastatud ka 1-metüül-4-nitro-5-tiomidasooli. See tähendab, et asatiopriin seondub ulatuslikult nitroimidiasoolringi 5-positsiooniga moodustades 6-merkaptopuriini ja 1-metüül-4-nitro-5 (S-glutationüül)imidiasooli. Väike osa ravimist võib seonduda S-aatomi ja puriini ringiga. Ainult väike osa manustatud asatiopriini eritub metaboliseerumata kujul uriiniga.

Biotransformatsioon

Tiopuriin-S-metüültransferaas (TPMT)

TPMT aktiivsus on pöördsuhteliselt seotud vere punalibles 6-MP-st tekkiva tioguaniinnukleotiidi kontsentratsiooniga – tioguaniinnukleotiidi kõrgem kontsentratsioon põhjustab vere valgeliblede ja neutrofiilide arvu suurema languse. TPMT defitsiidiga isikutel tekib tsütotoksilise tioguaniinnukleotiidi väga kõrge kontsentratsioon.

Genotüübi testimisega saab kindlaks määrata patsiendi alleeli mustri. Hetkel on teada, et 3 alleeli - TPMT*2, TPMT*3A ja TPMT*3C – on umbes 95% isikutest, kellel on TPMT aktiivsus vähenenud. Ligikaudu 0,3% (1:300) patsientidest on TPMT geeni kaks mittefunktsioneerivat alleeli (homosügootne puudulikkus) ning neil on väike või tuvastamatu ensüümiaktiivsus. Ligikaudu 10% patsientidest on üks TPMT mittefunktsioneeriv alleel (heterosügootne), mis põhjustab väikest või keskmist TPMT aktiivsust ja 90% isikutest on normaalne TPMT aktiivsus kahe funktsioneeriva alleeliga. Ligikaudu 2% isikutest võib TPMT aktiivsus olla väga suur. Fenotüübi testimine võib olla informatiivne ning määrab kindlaks tiopuriinnukleotiidide või TPMT aktiivsuse vere punalibledes (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Lapsed- ülekaalulised lapsed

USA-s läbi viidud kliinilises uuringus jaotati 18 last (vanuses 3...14 aastat) ühtlaselt kahte rühma vastavalt sellele, kas kaalu/pikkuse suhe oli üle või alla 75 protsentiili. Kõik lapsed said 6-MP säilitusravi ja annus arvutati vastavalt nende kehapindalale. Rühmas, kus kaalu/pikkuse suhe oli üle 75 protsentiili, oli 6-MP keskmine AUC (0-∞) 2,4 korda madalam kui rühmas, kus kaalu/pikkuse suhe oli alla 75 protsentiili. Seetõttu võivad ülekaalulised lapsed vajada soovitatud annusevahemiku ülemisel piiril olevaid annuseid ning soovitatav on ravivastuse pidev monitoorimine (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringutes asatiopriiniga ei esinenud ureemilistel patsientidel võrreldes neerutrantsplantaadiga patsientidega 6-MP farmakokineetilika osas mingit erinevust. Et asatiopriini aktiivsete metaboliitide kohta neerukahjustuse korral on vähe andmeid, tuleb neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Asatiopriin ja/või selle metaboliidid on hemodialüüsiga eemaldatavad – 8-tunnise dialüüsiga eritus ligikaudu 45% radioaktiivsetest metaboliitidest.

Maksakahjustusega patsiendid

Asatiopriiniga uuring viidi läbi neerutrantsplantaadiga patsientide kolmel rühmal: maksahaiguseta patsiendid, maksakahjustusega (kuid mitte tsirroosiga) patsiendid ning maksakahjustuse ja tsirroosiga patsiendid. Uuringus ilmnes, et võrreldes maksahaiguseta patsientidega oli 6-merkaptopuriini ekspositsioon 1,6 korda kõrgem maksakahjustusega (kuid mitte tsirroosiga) patsientidel ja 6 korda kõrgem maksakahjustuse ja tsirroosiga patsientidel. Seetõttu tuleb kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.2)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teratogeensus

Uuringud tiinetel rottidel, hiirtel ja küülikutel, kellele manustati asatiopriini annustes 5...15 mg/kg kehakaalu kohta organogeneesi perioodil, on näidanud erinevaid arengupeatusi lootel. Teratogeensus on tõestatud küülikutel annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, tärklised, hüdrolüüsitud tärklis, stearhape, magneesiumstearaat, metüülhüdrosüpropüülselluloos, polüetüleenglükool 400.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg tabletid, 100 tk karbis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Ohutu käsitlemine

Tervishoiutöötajad, kes puutuvad kokku katmata asatiopriini tablettidega, peavad järgima tsütotoksilistele ravimite kehtivaid käsitlemise juhiseid vastavalt kohalikele soovitudele/nõuetele.

Juhul kui kate on kahjustamata, puudub risk õhukese polümeerikattega tablettide käsitlemisel.

Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi poolitada ning juhul, kui kate on kahjustamata, ei ole vajalik rakendada käsitlemisel ettevaastabinõusid.

Hävitamine

Asatiopriini tabletid tuleb hävitada vastavalt kehtivatele kohalikele regulatiivsetele eeskirjadele ohtlike ainete hävitamise kohta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

101495

9. MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. aprill 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021