

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Azathioprin 1A Farma 75 mg filmdragerade tabletter  
Azathioprin 1A Farma 100 mg filmdragerade tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 75 mg azatioprin.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 54,15 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg azatioprin.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 72,20 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

#### *75 mg filmdragerad tablett:*

Gul, rund, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan.

#### *100 mg filmdragerad tablett:*

Gul, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser, men en delning är inte avsedd (se avsnitt 4.2).

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Azathioprin 1A Farma är indicerat som immunsuppressiv behandling som tillägg till immunsuppressiva preparat som är grundläggande i behandlingen.

Azathioprin 1A Farma är indicerat i kombination med andra immunsuppressiva ämnen som profylax mot transplantatavstötning hos patienter som fått allogent njur-, lever-, hjärt-, lung- eller pankreastransplantat.

Azathioprin 1A Farma används som en immunsuppressiv antimetabolit antingen ensamt eller, vanligare, i kombination med andra substanser (vanligen kortikosteroider) och/eller procedurer som påverkar immunsvaret. Terapeutisk effekt kan ibland ses först efter veckor eller månader och innefatta en steroidbesparande effekt, och därigenom minska toxiciteten förknippad med hög dos och långvarig användning av kortikosteroider.

Azathioprin 1A Farma är indicerat antingen ensamt eller i kombination med kortikosteroider och/eller andra läkemedel och behandlingar i svåra fall av följande sjukdomar, hos patienter som inte tål steroider eller som är beroende av steroider och hos vilka det terapeutiska svaret är otillräckligt trots behandling med höga doser steroider:

- svår aktiv reumatoid artrit som inte kan kontrolleras med mindre toxiska substanser (sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, DMARD)
- svår eller måttligt svår inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller Ulcerös colit)
- systemisk lupus erytematosus
- dermatomyosit och polymyosit
- autoimmun kronisk aktiv hepatit
- polyarteritis nodosa
- autoimmun hemolytisk anemi
- kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Transplantation - vuxna:*

Beroende på vilken immunsuppressiv regim som valts kan en dos på upp till 5 mg/kg kroppsvikt/dag ges första dagen av behandlingen. Underhållsdosen kan variera från 1-4 mg/kg kroppsvikt/dag och måste justeras enligt kliniska krav och hematologisk tolerans.

Bevis tyder på att Azathioprin 1A Farma-behandling ska ges under obegränsad tid, även om endast låga doser är nödvändiga, på grund av risken för avstötning av transplantatet.

#### *Andra tillstånd - vuxna:*

Generellt är startdosen 1-3 mg/kg kroppsvikt/dag och ska justeras efter kliniskt svar (vilket kanske inte ses förrän efter veckor eller månader) och hematologisk tolerans.

När det terapeutiska svaret är uppenbart bör det övervägas att minska underhållsdosen till lägsta möjliga som är förenlig med upprätthållen respons. Om ingen förbättring inträffar för patientens tillstånd inom tre till sex månader bör man överväga att sätta ut läkemedlet.

Underhållsdosen som behövs kan variera från mindre än 1 mg/kg kroppsvikt/dag till 3 mg/kg kroppsvikt/dag beroende på sjukdomen som behandlas och den enskilda patientens svar inklusive hematologisk tolerans.

För patienter med inflammatorisk sjukdom ska en behandlingstid på minst tolv månader övervägas och behandlingssvaret kanske inte ses kliniskt förrän efter tre till fyra månaders behandling.

För behandling av kronisk aktiv hepatit är dosen vanligen mellan 1,0 och 1,5 mg/kg kroppsvikt/dag.

#### *Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion:*

Hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion ska dosminskning övervägas. Azathioprin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrik population:*

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användning av azatioprin för behandling av juvenil kronisk artrit, systemisk lupus erytematosus, dermatomyosit och polyarteritis nodosa.

Angående de övriga indikationerna gäller de givna dosrekommendationerna för barn och ungdomar såväl som för vuxna.

#### *Överviktiga barn*

Barn som betraktas som överviktiga kan behöva doser i den övre delen av dosintervallet och därför rekommenderas noggrann övervakning av behandlingssvaret (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Det finns ingen särskild information om hur äldre patienter tolererar azatioprin. Övervakning av njur- och leverfunktion rekommenderas samt dosminskning vid nedsatt funktion (för kontroll av blodvärden, se avsnitt 4.4).

#### *Läkemedelsinteraktioner*

När allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol ges samtidigt med azatioprin, måste dosen azatioprin minskas till en fjärdedel av ursprunglig dos (se avsnitt 4.5).

Det kan ta veckor eller månader innan kliniskt svar ses.

Läkemedlet kan ges under lång tid förutsatt att patienten tolererar preparatet.

Utsättning av azatioprin ska alltid vara en gradvis process som genomförs under noggrann övervakning.

Delning av tablettarna ska undvikas. Om delning av tablettens är nödvändig, undvik hudkontamination och inhalation av tablettpartiklar (se avsnitt 4.4 och 6.6).

För lämplig långtidsbehandling ska, om nödvändigt, andra preparat med lägre styrka användas.

#### *Patienter med TPMT-brist*

Patienter med ärftligt låg eller ingen tiopurin S-metyltransferas (TPMT)-aktivitet löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet vid konventionella doser av azatioprin, och behöver i allmänhet väsentlig dosminskning. Optimal startdos till patienter med homozygot brist har inte fastställts (se avsnitt 4.4 Övervakning samt avsnitt 5.2).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist kan tolerera de rekommenderade azatioprin-doserna, men vissa kan behöva dosminskning. Genotyp- och fenotyptester avseende TPMT finns att tillgå (se avsnitt 4.4 Övervakning samt avsnitt 5.2).

#### *Patienter med NUDT15-variant*

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår 6-merkaptopurintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotypbestämning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med 6-merkaptopurin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletten ska tas med minst ett glas vätska (200 ml).

Tabletterna ska ta minst 1 timme före eller 3 timmar efter mat eller mjölk (se avsnitt 5.2

Farmakokinetiska egenskaper: Absorption).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen azatioprin, 6-merkaptopurin (metabolit av azatioprin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svåra infektioner
- Svårt nedsatt lever- eller benmärgsfunktion
- Pankreatit
- Alla levande vacciner, särskilt BCG, smittkoppor, gula febern
- Graviditet om inte nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektion hos individer med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ribavirin och azatioprin rekommenderas inte. Ribavirin kan minska effekten och öka toxiciteten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

### Övervakning

Det finns möjliga risker vid användning av Azathioprin 1A Farma filmdragerade tabletter. De ska därför endast förskrivas om patienten kan kontrolleras på lämpligt sätt för toxiska effekter under behandlingstiden.

Särskilt noggranna kontroller ska göras av det hematologiska svaret och underhållsdosen ska minskas till minsta möjliga som krävs för kliniskt behandlingssvar.

Under de första åtta behandlingsveckorna bör komplett blodstatus, inklusive trombocyter, kontrolleras en gång per vecka, eller oftare:

- om en hög dos används
- hos äldre patienter
- om njurfunktionen är nedsatt
- om leverfunktionen är lätt till måttligt nedsatt
- om benmärgsfunktionen är nedsatt
- hos patienter med hypersplenism.

Senare under behandlingen kan blodstatus kontrolleras mer sällan, men det rekommenderas att komplett blodstatus tas varje månad, eller åtminstone med högst 3 månaders intervall.

Vid första tecken på en onormal försämring av blodstatus ska behandlingen omedelbart avbrytas eftersom leukocyt- och trombocytvärdena kan fortsätta att falla efter att behandlingen avbrutits.

Patienter som får azatioprin ska instrueras att omedelbart meddela läkaren om de får sår i svalget, feber och andra tecken på infektion, oväntade blåmärken eller blödningar eller andra tecken på benmärgsdepression. Benmärgssuppressionen är reversibel om azatioprin sätts ut tillräckligt tidigt.

Azatioprin är hepatotoxiskt och leverfunktionstester ska utföras rutinmässigt under behandlingen. Tätare övervakning kan vara tillrådligt hos patienter med befintlig leversjukdom eller patienter som får en annan potentiellt hepatotoxisk behandling. Fall av icke-cirrotisk portal hypertension/portosinusoidal vaskulär sjukdom har rapporterats. Tidiga kliniska tecken är leverenzymatiska avvikelser, måttlig gulsot, trombocytopeni och splenomegali (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska informeras om symtomen på leverskada och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om dessa uppträder.

Noggrann övervakning av blodstatus krävs om azatioprin administreras tillsammans med:

- allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- aminosalicylatderivat, t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin (se avsnitt 4.5)
- ACE-hämmare, cimetidin eller indometacin (se avsnitt 4.5)
- cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt 4.5).

Det finns individer (cirka 10 % av patienterna) med en nedärvd brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) som kan vara ovanligt känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin och benägna att utveckla snabb benmärgsdepression efter behandlingsstart med azatioprin. Detta problem kan förstärkas vid samadministrering med läkemedel som hämmar TPMT såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Det har även rapporterats att minskad TPMT-aktivitet ökar risken för sekundära leukemier och myelodysplasi hos individer som får 6-merkaptopurin (den aktiva metaboliten av azatioprin) i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt 4.8). Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter med risk för svår toxicitet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant.

Dosen azatioprin kan behöva reduceras vid kombination med andra läkemedel vars primära eller sekundära toxicitet är myelosuppression (se avsnitt 4.5, Cytostatika/myelosuppressiva medel).

#### Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

#### Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av azatioprin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Dosminskning ska övervägas hos dessa patienter och det hematologiska svaret ska övervakas noga (se avsnitt 4.2).

#### Lesch-Nyhans syndrom

Begränsade data tyder på att azatioprin inte är gynnsamt hos patienter med brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (Lesch-Nyhans syndrom). Med tanke på den onormala metabolismen hos dessa patienter är behandling med azatioprin därför inte att rekommendera.

#### Mutagenicitet och karcinogenicitet

Kromosomala avvikelser har setts hos både manliga och kvinnliga patienter som behandlas med azatioprin. Det är svårt att utvärdera betydelsen av azatioprin i utvecklingen av dessa avvikelser.

Kromosomala avvikelser, som försvinner med tiden, har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlas med azatioprin. Förutom i mycket sällsynta fall har man inte observerat några uppenbara fysiska tecken på avvikelser hos barn till patienter som behandlas med azatioprin. Azatioprin och långvågigt ultraviolett ljus har visat sig ha en synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin mot en rad olika tillstånd.

#### Karcinogenicitet (se även avsnitt 4.8)

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat azatioprin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa sjukdomen.

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa sjukdomar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar.

Som för alla patienter med ökad risk för hudcancer bör exponering för solljus och UV-ljus begränsas och patienterna bör bära skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Det finns rapporter om hepatospleniskt T-cellslymfom när azatioprin använts ensamt eller i kombination med TNF-hämmare eller andra immunsuppressiva medel. Även om de flesta fallen inträffade hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom har även fall i andra populationer rapporterats (se avsnitt 4.8).

#### Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med autoimmuna sjukdomar, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och det kan potentiellt finnas en ökad mottaglighet för utveckling av sjukdomen när azatioprin används. Om MAS inträffar, eller misstänks, bör utvärdering och behandling inledas så tidigt som möjligt och behandling med azatioprin avbrytas. Läkare bör vara uppmärksamma på symtom på infektion såsom EBV och cytomegalovirus (CMV), eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS.

#### Metabolism och nutrition

Purinanaloger (azatioprin och merkaptopurin) kan interferera med niacinreaktionsvägen och potentiellt leda till niacinbrist (pellagra). Fall av pellagra har rapporterats vid användning av azatioprin, speciellt hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Diagnos av pellagra ska övervägas hos patienter med lokaliserat, pigmenterat hudutslag (dermatit), gastroenterit (diarré) och uttalade neurologiska bortfallssymtom, inklusive nedsatt kognitiv funktion (demens). Lämplig medicinsk vård med tillskott av niacin/nikotinamid måste initieras och dosminskning eller utsättning av azatioprin måste övervägas.

#### Virusinfektion med varicella zoster (se även avsnitt 4.8)

Infektioner med varicella zoster-virus (VZV, vattkoppor och herpes zoster) kan bli svåra under behandling med immunsuppressiva medel. Försiktighet bör iaktas, framförallt med hänsyn till följande:

Innan behandling med immunsuppressiva läkemedel inleds bör förskrivaren kontrollera om patienten tidigare har haft VZV.

Serologiskt test kan vara användbart för att avgöra tidigare exponering. Patienter som inte tidigare exponerats ska undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller herpes zoster. Om patienten exponeras för VZV måste särskild försiktighet iaktas för att undvika att patienten får vattkoppor eller herpes zoster. Passiv immunisering med varicella zoster-immunglobulin (VZIG) kan övervägas.

Om patienten infekterats med VZV bör lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan inkludera antiviral behandling och understödande vård.

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infektion orsakad av JC-virus, har rapporterats hos patienter som får azatioprin samtidigt med andra immunsuppressiva medel. Immunsuppressiv behandling ska sättas ut vid första tecken eller symtom på PML och lämplig utredning inledas för att ställa diagnos (se avsnitt 4.8).

#### Xantinoxidashämmare

När allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol administreras tillsammans med azatioprin måste dosen av azatioprin minskas till en fjärdedel av den ursprungliga dosen (se avsnitt 4.2 och 4.5).

#### Hepatit B (se avsnitt 4.8)

Bärare av hepatit B (definieras som patienter som är positiva för hepatit B ytantigen [HBsAg] i över 6 månader) eller patienter med dokumenterad tidigare HBV-infektion som får immunsuppressiva medel har risk för reaktivering av HBV replikation med asymtomatisk ökning av nivåerna av HBV DNA och ALT i serum. Profylaktisk behandling med orala anti-HBV-medel enligt lokala riktlinjer kan övervägas.

#### Neuromuskulära blockerare

Särskild försiktighet är nödvändig när azatioprin ges samtidigt med neuromuskulära blockerare som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suxametonium (annat namn succinylkolin) (se avsnitt 4.5). Före kirurgiska ingrepp bör anestesiloger kontrollera om deras patienter behandlas med azatioprin.

#### Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Fall av bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som använt azatioprin. Om patienter som använder azatioprin uppvisar symtom som indikerar PRES; såsom huvudvärk, förändrad psykisk status, krampanfall, hypertoni och synstörningar, ska bilddiagnostik göras. Om en diagnos på PRES bekräftas rekommenderas lämplig kontroll av blodtryck och krampanfall samt omedelbar utsättning av azatioprin. De flesta rapporterade fall gick över efter utsättning av azatioprin och lämplig behandling.

#### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, eftersom detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

### Azathioprin 1A Farma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Vacciner

Azathiopriins immunsuppressiva aktivitet kan leda till ett atypiskt och potentiellt skadligt svar på levande vacciner. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azathioprin (se avsnitt 4.4).

Ett försämrat svar på avdödade vacciner är sannolikt och har observerats för hepatit B-vaccin hos patienter som behandlats med en kombination av azathioprin och kortikosteroider.

En mindre klinisk studie har indikerat att normala terapeutiska doser av azathioprin inte har någon negativ inverkan på svaret på polyvalenta pneumokockvacciner, baserat på analys av medelkoncentrationen av specifika antikapsulära antikroppar.

### **Samtidig läkemedels effekt på azathioprin**

#### Ribavirin

Ribavirin hämmar enzymet inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH), vilket leder till minskad produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Svår myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av azathioprin och ribavirin, varför samtidig administrering inte är tillrådlig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt 4.4)

Om möjligt ska samtidig behandling med cytostatika eller läkemedel som kan ha en myelosuppressiv effekt, t.ex. penicillamin, undvikas. Detta gäller även myelosuppressiva behandlingar som avslutas kort tid före behandlingsstart med azathioprin. Det finns motstridiga kliniska rapporter om interaktioner mellan azathioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som leder till allvarliga hematologiska avvikelser.

Det finns fallrapporter som tyder på att hematologiska avvikelser kan utvecklas vid samtidig administrering av azathioprin och ACE-hämmare. Cimetidin och indometacin har antytts ha myelosuppressiva effekter som kan förstärkas av samtidig administrering av azathioprin.

#### Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och andra xantinoxidashämmare

Xantinoxidas hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket resulterar i minskad konvertering av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra.

När allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt som 6-merkaptopurin eller azathioprin ska dosen 6-merkaptopurin och azathioprin minskas till 25 % av den ursprungliga dosen (se avsnitt 4.2). Dödsfall har rapporterats hos patienter som behandlats med azathioprin och allopurinol samtidigt.

Baserat på icke-kliniska data kan andra xantinoxidashämmare, däribland febuxostat, förlänga aktiviteten för azathioprin vilket kan leda till förstärkt benmärgssuppression. Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom det saknas tillräckliga data för att fastställa en adekvat dosreduktion av azathioprin.

#### Aminosalicylat

*In vitro*- och *in vivo*-studier visar att aminosalicylatderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin och sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Lägre doser azatioprin kan därför behöva övervägas vid samtidig administrering av aminosalicylatderivat (se även avsnitt 4.4).

#### Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup> peroralt) ökade AUC för 6-merkaptopurin med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m<sup>2</sup> intravenöst) ökade AUC för 6-merkaptopurin med 69 respektive 93 %. När azatioprin administreras samtidigt med en hög dos metotrexat ska dosen därför justeras för att bibehålla ett lämpligt antal vita blodkroppar.

#### Andra immunsuppressiva medel

Om azatioprin kombineras med andra immunsuppressiva medel, t.ex. ciklosporin eller takrolimus, måste den ökade risken för kraftig immunsuppression beaktas.

#### Infliximab

En interaktion mellan azatioprin och infliximab har observerats. Patienter som fick azatioprin under längre tid fick en övergående ökning av nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskning av genomsnittligt antal leukocyter under de första veckorna efter infusion med infliximab. Antalet återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

### **Azatioprins effekt på andra läkemedel**

#### Antikoagulantia

Hämning av den antikoagulerande effekten av warfarin och fenprokumon har rapporterats vid samtidig administrering med azatioprin, varför högre doser av antikoagulantia kan behövas. Det rekommenderas att koagulationstest övervakas noggrant när antikoagulantia administreras samtidigt med azatioprin.

#### Neuromuskulära blockerare

Det finns klinisk evidens för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel. Experimentella data bekräftar att azatioprin vänder den neuromuskulära blockaden som framkallas av icke-depolariserande medel och visar att azatioprin förstärkar den neuromuskulära blockad som framkallas av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertilitet

Den specifika effekten av behandling med azatioprin på fertilitet hos människa är okänd.

#### Graviditet

Djurstudier har avslöjat missbildningar på grund av azatioprin. I embryotoxicitetsstudier visade azatioprin teratogena eller embryofetala effekter hos olika djurarter (se avsnitt 5.3). Avsevärd transplacent och transamniotisk överföring av azatioprin och dess metaboliter från moder till foster har påvisats. Azatioprin 1A Farma ska inte ges till patienter som är gravida eller kan tänkas bli gravida inom en snar framtid utan att noggrant väga risker mot fördelar.

Graviditetskolestas har rapporterats i några fall i samband med azatioprinbehandling. Tidig diagnos och en utsättning av azatioprin kan minimera påverkan på fostret. En noggrann

bedömning av nyttan för modern och påverkan på fostret behöver emellertid utföras om graviditetskolestas skulle bekräftas.

Leukopeni och/eller trombocytopeni har rapporterats hos ett antal nyfödda vars mödrar fått azatioprin under graviditeten. Extra noggrannhet i hematologisk övervakning av modern och en dosminskning vid leukopeni tillråds vid graviditet.

#### Fertila kvinnor/preventivmetod för män och kvinnor

På grund av azatioprins genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling med azatioprin och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte skaffa barn under behandling med azatioprin och i 3 månader efter avslutad behandling.

Detta gäller också patienter med nedsatt fertilitet på grund av kronisk uremi, då det vanligtvis återgår till det normala efter transplantation.

Azatioprin har rapporterats påverka effektiviteten av intrauterina preventivmedel. Därför rekommenderas det att använda ett annat eller ytterligare preventivmedel.

Efter *in utero*-exponering av azatioprin i kombination med prednison ses en temporär nedsättning av immunfunktionen. Intra-uterin tillväxthämning och prematur födsel har rapporterats i fall med behandling av azatioprin tillsammans med prednisolon. Långtidskonsekvenser av dessa egenskaper hos azatioprin är inte kända, men många barn som exponerats för substansen *in utero* har nu nått tioårsåldern utan några rapporterade problem.

#### Amning

6-merkaptopurin, den aktiva metaboliten av azatioprin, har påvisats i råmjölk och modersmjölk hos kvinnor som får azatioprinbehandling. Amning och samtidig behandling med azatioprin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Data saknas om azatioprins effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Någon negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutsägas grundat på läkemedlets farmakologi.

### **4.8 Biverkningar**

Ungefär 15 % av patienterna kan förväntas få biverkningar.

Typ, frekvens och allvarlighetsgrad av biverkningarna kan bero på dosen av azatioprin och behandlingsduration såväl som på patientens bakomliggande sjukdom eller samtidiga behandlingar.

Den huvudsakliga oönskade effekten av azatioprin är en dosrelaterad, vanligtvis reversibel benmärgsdepression uttryckt som leukopeni, trombocytopeni och anemi. Leukopeni kan förekomma hos mer än 50 % av alla patienter som behandlas med vanliga doser av azatioprin.

#### **Frekvensen för biverkningar har klassificerats enligt följande:**

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )  
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )  
Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )  
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Infektioner och infestationer

Mycket vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos transplantationspatienter som får azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel.
Mindre vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner i andra patientpopulationer.

Patienter som får azatioprin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, särskilt kortikosteroider, har visat ökad känslighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive svåra eller avvikande infektioner med varicella, herpes zoster och andra infektiösa ämnen (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta	Fall av JC-virusassocierad PML har rapporterats efter användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel (se avsnitt 4.4).
------------------	---

#### Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa sjukdomar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmoderhalscancer <i>in situ</i> , akut myeloid leukemi och myelodysplasi (se även avsnitt 4.4).
-----------	---

Risken för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmoderhalscancer *in situ* är förhöjd hos patienter som får immunsuppressiva läkemedel, särskilt hos transplantatmottagare som får aggressiv behandling och sådan behandling ska underhållas på lägsta möjliga nivå. Den förhöjda risken för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar hos immunsuppressiva patienter med reumatoid artrit jämfört med den allmänna befolkningen verkar vara relaterad åtminstone till viss del till själva sjukdomen. Det har förekommit sällsynta rapporter om akut myeloid leukemi och myelodysplasi (vissa i samband med kromosomavvikelser).

Mycket sällsynta	Hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som tar azatioprin i kombination med TNF-blockerare.
------------------	---

#### Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga	Benmärgsdepression, leukopeni.
Vanliga	Trombocytopeni.
Mindre vanliga	Anemi.
Sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, erytroid hypoplasi.

Azatioprin kan ha samband med en dosrelaterad, vanligtvis reversibel, benmärgsfunktionsnedsättning som framförallt yttrar sig som leukopeni men ibland även som anemi och trombocytopeni, samt i sällsynta fall som agranulocytos, pancytopeni och aplastisk

anemi. Dessa tillstånd inträffar särskilt hos patienter som är predisponerade för myelotoxicitet, såsom patienter med TPMT-brist och njureller leverfunktionsnedsättning, samt hos patienter som inte sänkt dosen av azatioprin vid samtidig allopurinolbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Reversibel, dosrelaterad ökning av den genomsnittliga korpuskulärvolymen och halten hemoglobin i röda blodkroppar har inträffat i samband med azatioprinbehandling. Megaloblastiska benmärgsförändringar har också observerats men svår megaloblastisk anemi och erytroid hypoplasi är sällsynta.

#### Immunsystemet

Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner
Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Flera olika kliniska syndrom som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet har beskrivits i enstaka fall efter administrering av azatioprin tabletter och injektion. Kliniska symtom innefattar allmän sjukdomskänsla, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, feber, stelhet, exantem, utslag, erythema nodosum (knölros), vaskulit, myalgi, artralgi, hypotension, hjärtdysfunktion, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och gallstas (se Lever och gallvägar).

I många fall har förnyad exponering bekräftat samband med azatioprin. Omedelbart utsättande av azatioprin, och vid behov insättning av cirkulationsstödande behandling har lett till tillfrisknande i de flesta fall. Andra uttalade underliggande sjukdomar har bidragit till de mycket sällsynta dödsfall som rapporterats.

Efter överkänslighetsreaktioner mot azatioprin ska behovet för fortsatt behandling noggrant utvärderas individuellt.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta	Reversibel pnemonit
------------------	---------------------

#### Mag-tarmkanalen

Vanliga	Illamående.
Mindre vanliga	Pankreatit.
Mycket sällsynta	Kolit, divertikulit och tarmperforation har rapporterats i transplantatpopulationen, svår diarré i populationen med inflammatorisk tarmsjukdom.
Ingen känd frekvens	Sialadenit

En minoritet av patienterna upplever illamående i början av behandlingen med azatioprin. Vid oral administrering verkar illamåendet lindras om tabletterna tas efter måltid. Allvarliga komplikationer inkluderande kolit, divertikulit och tarmperforation har beskrivits hos transplanterade patienter som får immunosuppressiv behandling. Etiologin är dock inte klarlagd och högdos kortikosteroider kan ha betydelse. Svår diarré, som återkommer vid återinsättning, har rapporterats hos patienter som behandlas med azatioprin mot inflammatorisk tarmsjukdom.

Pankreatit har rapporterats hos en liten andel patienter som behandlas med azatioprin, framförallt njurtransplanterade och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Det är svårt att relatera pankreatiten till administrering av ett särskilt läkemedel även om återadministrering har bekräftat ett samband med azatioprin vid vissa tillfällen.

### Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens    Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tremor

### Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens    Pellagra (se avsnitt 4.4).

### Lever och gallvägar

Mindre vanliga            Kolestas, graviditetskolestas och försämring av leverfunktionsprov.

Sällsynta                    Livshotande leverskador, icke-cirrotisk portal hypertension, portosinusoidal vaskulär sjukdom.

Gallstas och försämring av leverfunktionen har i några fall rapporterats i samband med behandling med azatioprin, men är vanligtvis reversibelt vid utsättande av behandling. Detta kan ha samband med symtom på en överkänslighetsreaktion (se Immunsystemet). Sällsynt men livshotande hepatisk skada i samband med kronisk administrering av azatioprin har beskrivits. Histologiska fynd innefattar sinusoidal dilation, peliosis hepatitis, venös ocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. Om venoocklusiv sjukdom misstänks ska azatioprin sättas ut permanent. Utsättande av azatioprin har hos vissa patienter resulterat i permanent förbättring av leverhistologi och symtom, medan andra patienter endast visat temporär sådan förbättring.

### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta                    Alopeci

Håravfall har beskrivits i många fall för patienter som fått azatioprin och andra immunsuppressiva läkemedel. I många fall inträdde en spontan förbättring trots att behandlingen fortsatte. Sambandet mellan alopeci och azatioprin är osäkert.

Ingen känd frekvens    Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9      Överdoser**

### Symtom

Oförklarlig infektion, ulceration i halsen, blåmärken och blödningar är de huvudsakliga symtomen på överdosering med azatioprin och beror på benmärgsdepression som är maximal efter 9-14 dagar. Det är mer troligt att dessa symtom visar sig efter kronisk överdosering än efter en enstaka akut överdos. Det finns en rapport om en patient som intog en enkeldos om 7,5 g azatioprin. De omedelbara toxiska effekterna av denna överdos var illamående, kräkningar och diarré, följt av mild leukopeni och lätta störningar av leverfunktionen. Tillfrisknandet var odramatiskt.

## Behandling

Eftersom det inte finns någon specifik antidot ska blodstatus noga övervakas och allmänna stödjande åtgärder, tillsammans med lämplig blodtransfusion, sättas in vid behov. Aktiva åtgärder (såsom användning av aktivt kol) har eventuellt ingen effekt vid överdosering av azatioprin om inte proceduren kan inledas inom 60 minuter från intaget. Fortsatt behandling ska ges enligt kliniskt behov eller enligt rekommendationer från lokal giftinformationscentral, om sådan finns. Det är inte känt om dialys är till nytta för patienter som tagit en överdos av azatioprin, dock är azatioprin delvis dialyserbart.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX01.

#### Verkningsmekanism

Azatioprin är en prodrug till 6-merkaptopurin (6-MP). 6-MP är inaktivt men fungerar som purinantagonist och kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN) för att ge immunsuppression. TGN och andra metaboliter (t.ex. 6-metyl-mekaptopurinribonukleotider) hämmar *de novo*-purinsyntes och omvandling mellan purinnukleotider. TGN inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till läkemedlets immunsuppressiva effekter. Andra möjliga mekanismer för azatioprin är hämning av ett flertal signalvägar i nukleinsyrasyntesen, vilket förhindrar proliferation av de celler som medverkar i bestämning och förstärkning av immunsvaret.

På grund av dessa mekanismer kan det ta flera veckor eller månader efter behandlingsstarten innan effekten av azatioprin blir märkbar.

Aktiviteten av metylnitroimidazol-delen är inte klarlagd. Dock verkar den modifiera aktiviteten av azatioprin jämfört med den för 6-MP i flera system.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Absorptionen av azatioprin är ofullständig och varierande. Den absoluta biotillgängligheten för 6-MP efter administrering av 50 mg azatioprin är i median (intervall) 47 % (27-80 %). Absorptionen av azatioprin är likartad i hela magtarmkanalen, dvs. i magsäck, jejunum och cecum. Omfattningen av 6-MP-absorptionen efter administrering av azatioprin är dock varierande och skiljer sig åt mellan olika absorptionsställen. Störst absorption sker i jejunum, följt av magsäcken och därefter cecum.

Även om inga studier om effekterna av föda har utförts med azatioprin har farmakokinetiska studier som är relevanta för azatioprin utförts med 6-MP. Den genomsnittliga relativa biotillgängligheten för 6-MP var omkring 26 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk, jämfört med efter en natts fasta. 6-MP är inte stabilt i mjölk på grund av närvaron av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter). Azatioprin ska administreras minst 1 timme före eller 3 timmar efter mat eller mjölk (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Distributionsvolymen vid steady state ( $V_{dss}$ ) för azatioprin är inte känd. Genomsnittlig ( $\pm$ SD) skenbar  $V_{dss}$  för 6-MP är 0,9 ( $\pm$ 0,8) l/kg. Detta värde kan emellertid vara för lågt beräknat eftersom 6-MP elimineras i hela kroppen (inte bara i levern).

Koncentrationen av 6-MP i cerebrospinalvätska (CSV) är låg eller försumbar efter intravenös eller peroral administrering av 6-MP.

## Metabolism

Azatioprin bryts ner snabbt *in vivo* av glutation-S-transferas till 6-MP och en metylnitroimidazol-del. 6-MP passerar lätt cellmembranen och metaboliseras i stor omfattning via ett flertal vägar i flera steg till aktiva och inaktiva metaboliter, utan att något enzym dominerar. På grund av den komplicerade nedbrytningen kan hämning av ett enda enzym inte förklara alla fall av bristande effekt och/eller uttalad myelosuppression. De viktigaste enzymer som svarar för nedbrytning av 6-MP eller dess nedströms metaboliter är följande: det polymorfa enzymet tiopurin S-metyltransferas (TPMT) (se avsnitt 4.4, Aminosalicylater), xantinoxidas (se avsnitt 4.5, Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol), inosinmonofosfat-dehydrogenas (IMPDH) (se avsnitt 4.5, Ribavirin), samt hypoxantinguanin-fosforibosyltransferas (HPRT). Andra enzymer som är involverade i nedbrytningen till aktiva och inaktiva metaboliter är guanosinmonofosfatsyntetas (GMPS, som bildar TGN) och inosintrifosfatpyrofosfatas (ITPAs). Azatioprin metaboliseras även av aldehydoxidas och bildar 8-hydroxiazatioprin, som kan vara aktivt. Det finns även flera andra inaktiva metaboliter som bildas via andra vägar. Det finns belägg för att polymorfism i de gener som kodar för de olika enzystem som är involverade i metabolismen av azatioprin kan förutsäga biverkningar vid behandling med azatioprin.

Aktiviteten hos tiopurin S-metyltransferas (TPMT) har ett omvänt samband med 6-MP-derivatad tioguaninnukleotidkoncentration i röda blodkroppar, där en högre koncentration av tioguaninnukleotid leder till större minskning av vita blodkroppar och neutrofiler. Individer med TPMT-brist utvecklar mycket höga koncentrationer av cytotoxiskt tioguaninnukleotid.

Genotypbestämning kan bestämma patientens allelmönster. För närvarande står 3 alleler, TPMT\*2, TPMT\*3A och TPMT\*3C, för cirka 95 % av individerna med lägre TPMT-aktivitet. Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har två icke-fungerande alleler av TPMT-genen (homozygot brist) och har låg eller ingen detekterbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har en icke-fungerande TPMT-allel (heterozygot) vilket leder till låg eller intermediär TPMT-aktivitet, och 90 % av alla individer har normal TPMT-aktivitet med två fungerande alleler. Det kan också finnas en grupp på cirka 2 % som har mycket hög TPMT-aktivitet. Fenotypbestämning bestämmer nivån av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i röda blodkroppar och kan också ge information (se avsnitt 4.4).

## Eliminering

Efter peroral administrering av 100 mg <sup>35</sup>S-azatioprin hade 50 % av radioaktiviteten utsöndrats i urinen och 12 % i feces efter 24 timmar. I urinen var den viktigaste föreningen den inaktiva oxiderade metaboliten tiourinsyra. Mindre än 2 % utsöndrades i urinen som azatioprin eller 6-MP. Azatioprin har en hög extraktionskvot med en total clearance som överstiger 3 l/min hos friska frivilliga försökspersoner. Det finns inga data om renal clearance eller renal halveringstid för azatioprin. Renal clearance av 6-MP är 191 ml/min/m<sup>2</sup> och halveringstiden är 0,9 timmar.

## *Särskilda patientpopulationer*

### *Äldre patienter*

Inga specifika studier på äldre patienter har utförts (se avsnitt 4.2).

### *Överviktiga barn*

I en klinisk studie i USA delades 18 barn (i åldern 3 till 14 år) in i två lika stora grupper med en vikt/längd-kvot som antingen låg över eller under 75:e percentilen. Samtliga barn stod på

underhållsbehandling med 6-MP och dosen beräknades baserat på kroppsytta. Genomsnittlig AUC (0-∞) för 6-MP i gruppen som låg över den 75:e percentilen var 2,4 gånger lägre än i gruppen som låg under den 75:e percentilen. Barn som bedöms vara överviktiga kan därför behöva azatioprindoser i den övre delen av dosintervallet. Noggrann övervakning av behandlingssvaret rekommenderas (se avsnitt 4.2).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Studier av azatioprin har inte visat på någon skillnad i farmakokinetiken för 6-MP hos uremiska patienter jämfört med hos njurtransplanterade patienter. Eftersom kunskaperna om azatioprins aktiva metaboliter vid nedsatt njurfunktion är ringa ska dosminskning till patienter med nedsatt njurfunktion övervägas (se avsnitt 4.2). Azatioprin och/eller dess metaboliter kan elimineras genom hemodialys. Cirka 45 % av de radioaktiva metaboliterna elimineras under 8 timmars dialys.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

En studie av azatioprin har utförts i tre grupper av njurtransplanterade patienter: patienter utan leversjukdom, patienter med nedsatt leverfunktion (utan cirros) och patienter med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien visade att exponeringen för 6-merkaptopurin var 1,6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion och cirros, jämfört med hos patienter utan leversjukdom. Dosminskning ska därför övervägas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Teratogenicitet eller embryoletalitet har setts i ett antal djurslag med varierande grad av mottaglighet. Hos kanin gav en dos om 5-15 mg/kg kroppsvikt dagligen på dag 6-14 av dräktigheten skelettavvikelse, hos mus och råttor var doser om 1-2 mg/kg kroppsvikt dagligen dag 3-12 letala för embryon.

Azatioprin var mutagent i ett antal genotoxicitetsanalyser *in vitro* och *in vivo*.

I långsiktiga karcinogenicitetsstudier med azatioprin på möss och råttor observerades en ökad incidens av lymfosarkom (möss) och epiteliala tumörer och karcinom (råttor) vid doser som var upp till två gånger den terapeutiska dosen för människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon K25 (E1201)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E572)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### *Tablettdragring*

Polyvinylalkohol

Talk (E553b)

Macrogol 3350  
Polysorbat 80 (E433)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De filmdragerade tablettorna är förpackade i plastbehållare av polyeten med skruvlock av polypropylen.

Förpackningsstorlek:  
50 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Det finns ingen risk förknippad med hantering av tablettorna om tablettornas filmdragering är intakt. I det fallet behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder.

Men cytotoxiska läkemedel ska hanteras i enlighet med instruktionerna när vårdpersonal har delat tablettorna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Överblivet läkemedel och kontaminerat material ska tillfälligt förvaras i tydligt märkta behållare. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1A Farma A/S  
Edvard Thomsens Vej 14,  
2300 Köpenhamn S,  
Danmark

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

75 mg: 41673  
100 mg: 41674

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2010-12-03  
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-07-28

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-02-10