

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IMURAN 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg azatioprina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 74 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z zarezo in oznako »IM 5« na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Azatioprin se kot imunosupresivni antimetabolit uporablja samostojno, pogosteje pa v kombinaciji z drugimi učinkovinami (običajno kortikosteroidi) in s postopki, ki vplivajo na imunski odziv. Terapevtski učinki se lahko pokažejo šele po nekaj tednih ali celo mesecih in lahko vključujejo zmanjšanje potrebe po zdravljenju s steroidi, s čimer se zmanjša toksičnost, povezana z visokimi odmerki in dolgotrajnim jemanjem kortikosteroidov.

Azatioprin se v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami in terapevtskimi postopki uporablja za preprečevanje zavrnitve presajenih organov, npr. ledvic, srca in jeter. Zmanjša tudi potrebo po kortikosteroidih pri bolnikih s presajeno ledvico.

Azatioprin je indiciran za zdravljenje zmernih do hudih vnetnih črevesnih bolezni (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) pri bolnikih, pri katerih je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravljenja s kortikosteroidi, ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje z drugimi standardnimi zdravili prvega izbora.

Uporaba azatioprina, bodisi samega ali pogosteje v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi zdravili in terapevtskimi postopki, je klinično koristna (tudi zaradi možnega zmanjšanja odmerkov ali prenehanja jemanja kortikosteroidov) pri bolnikih z naslednjimi boleznimi:

- hud revmatoidni artritis,
- sistemski lupus eritematosus,
- dermatomiozitis in polimiozitis,

- avtoimunski kronični aktivni hepatitis,
- pemfigus vulgaris,
- nodozni poliarteritis,
- avtoimuna hemolitična anemija,
- kronična refraktarna idiopatična trombocitopenična purpura.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

V primeru, da peroralna uporaba ni mogoča, se azatioprin lahko uporablja intravensko, vendar se preide na peroralno uporabo takoj ko je to mogoče.

Za pojasnila glede kliničnih izkušenj pri določenih pogojih je treba pregledati strokovno medicinsko literaturo.

Skupine bolnikov

Odrasli

Presaditve

V skladu z načrtom imunosupresivnega zdravljenja lahko bolnikom prvi dan zdravljenja damo odmerek do 5 mg/kg telesne mase/dan peroralno ali intravensko.

Vzdrževalni odmerek naj se giblje med 1–4 mg/kg telesne mase/dan; prilagoditi ga je potrebno glede na klinične potrebe in hematološko toleranco.

Izkušnje kažejo, da je treba zdravljenje z azatioprinom zaradi nevarnosti zavrnitve presadka vzdrževati nedoločen čas, čeprav so potrebni le majhni odmerki zdravila.

Druge indikacije

Običajni začetni odmerek je 1–3 mg/kg telesne mase/dan, ki ga je treba prilagoditi znotraj navedenih mej glede na klinični odziv (ta se lahko pokaže šele čez več tednov ali mesecev) in glede na hematološko toleranco.

Ko se pokaže terapevtski učinek, je treba razmisliti o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najnižjo raven, ki je potrebna za vzdrževanje tega terapevtskega učinka. Če se bolnikovo stanje v treh mesecih ne izboljša, je treba razmisliti o ukinitvi azatioprina. Pri bolnikih z vnetnimi črevesnimi boleznimi je treba upoštevati čas zdravljenja vsaj 12-ih mesecev. Odziv na zdravljenje je lahko klinično viden šele po treh do štirih mesecih zdravljenja.

Potreben vzdrževalni odmerek lahko znaša od manj kot 1 mg/kg telesne mase/dan do 3 mg/kg telesne mase/dan, odvisno od kliničnega stanja in odziva posameznega bolnika ter hematološke tolerance.

Pediatrična populacija

Presaditve

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

Druge indikacije

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

Otroci s prekomerno telesno maso

Otroci s prekomerno telesno maso bodo morda morali dobivati odmerke na zgornji meji razpona odmerka, zato se priporoča skrben nadzor odziva na zdravljenje (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Z uporabo azatioprina pri starejših bolnikih ni veliko izkušenj. Čeprav razpoložljivi podatki ne kažejo na večjo pojavnost neželenih učinkov pri starejših v primerjavi z drugimi bolniki, ki se zdravijo z azatioprinom, se v primeru okvare priporočata nadzor ledvične in jetrne funkcije ter razmislek o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Farmakokinetika azatioprina pri ledvični okvari ni bila uradno raziskana, zato ni mogoče dati posebnih priporočil glede odmerjanja. Okvarjeno delovanje ledvic lahko upočasni izločanje azatioprina in njegovih presnovkov, zato je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic razmisliti o zmanjšanju začetnih odmerkov. Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov povezanih z odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Farmakokinetika azatioprina pri jetrni okvari ni bila uradno raziskana, zato ni mogoče dati posebnih priporočil glede odmerjanja. Okvarjeno delovanje jeter lahko zmanjša izločanje azatioprina in njegovih presnovkov, zato je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter razmisliti o zmanjšanju začetnih odmerkov. Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov povezanih z odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki s pomanjkanjem TPMT

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

Večina bolnikov s heterozigotnim pomanjkanjem TPMT lahko prenaša priporočeni odmerek azatioprina, vendar je pri nekaterih odmerkih treba zmanjšati. Na voljo so genotipski in fenotipski testi za TPMT (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z varianto NUDT15

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

Medsebojno delovanje z zdravili

Pri sočasnem dajanju zaviralcev ksantin-oksidaze, kot sta alopurinol in azatioprin, je bistveno, da se da le 25 % običajnega odmerka azatioprina, saj alopurinol zmanjšuje stopnjo katabolizma azatioprina (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Azatioprin se lahko jemlje skupaj s hrano ali na tešče, vendar morajo bolniki standardizirati način uporabe. Nekateri bolniki po prvem zaužitju azatioprina občutijo slabost. Kaže, da se pri peroralni

uporabi slabost zmanjša, če tableto zaužijejo po jedi. Vendar pa lahko jemanje tablet azatioprina po jedi zmanjša peroralno absorpcijo, zato je pri takšni uporabi treba razmisliti o spremljanju terapevtske učinkovitosti (glejte poglavje 4.8).

Odmerka se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5). Azatioprin je treba jemati vsaj 1 uro pred ali 2 uri po zaužitju mleka ali mlečnih izdelkov (glejte poglavje 5.2: Absorpcija).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V primeru preobčutljivosti na 6-merkaptopurin mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, opozoriti na verjetno preobčutljivost na azatioprin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imunizacija z živimi cepivi bi lahko povzročila okužbo pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Zato je priporočljivo, da bolniki ne prejmejo živih cepiv še vsaj 3 mesece po zaključku zdravljenja z azatioprinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba ribavirina in azatioprina ni priporočljiva. Ribavirin lahko zmanjša učinkovitost in poveča toksičnost azatioprina (glejte poglavje 4.5).

Nadzor

Jemanje azatioprina lahko spremljajo določena tveganja. Predpisati ga smemo le v primeru, ko lahko pri bolniku ves čas zdravljenja primerno nadzorujemo toksične učinke.

Posebno pozornost je treba nameniti nadzoru hematološkega odziva in zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najmanjši odmerek, s katerim se še doseže klinični odziv.

V prvih osmih tednih zdravljenja je priporočljivo tedensko ali, če uporabljamo velike odmerke oziroma če gre za bolnike s hudimi ledvičnimi in/ali z jetrnimi motnjami, še pogostejše določanje popolne krvne slike vključno s trombociti. V nadaljnjem poteku zdravljenja se pogostnost določanja krvne slike lahko zmanjša, vendar naj bo določanje popolne krvne slike mesečno ali vsaj v intervalih, ki niso daljši od treh mesecev.

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

Bolnike, ki jemljejo azatioprin, je potrebno poučiti, da takoj poročajo o kakršnih koli znakih okužbe, nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali drugih znakih depresije kostnega mozga. Supresija kostnega mozga je reverzibilna, če se azatioprin ukine dovolj zgodaj.

Azatioprin je hepatotoksičen; med zdravljenjem je treba rutinsko spremljati jetrno funkcijo s testi. Pogostejši nadzor je lahko priporočljiv pri tistih z obstoječo boleznijo jeter ali pri tistih, ki prejemajo drugo potencialno hepatotoksično zdravljenje. Bolnika je treba poučiti, da mora v primeru pojava zlatenice azatioprin nemudoma opustiti.

Holestaza med nosečnostjo

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom so občasno poročali o holestazi med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6). Če se pojavi holestaza med nosečnostjo, je treba oceniti vsak primer posebej glede na razmerje med tveganjem in koristjo zdravila (morebitna ukinitvev/zmanjšanje odmerka).

Pomanjkanje encima tiopurinska metiltransferaza (TPMT)

Nekateri posamezniki z dednim pomanjkanjem encima tiopurinska metiltransferaza (TPMT) so lahko neobičajno občutljivi na mielosupresivni učinek azatioprina in pri njih se lahko po začetku zdravljenja z azatioprinom razvije nagla depresija kostnega mozga. Stanje lahko še poslabša s sočasnim uživanjem zdravil, ki zavirajo TPMT, kot so olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin. Pri posameznikih, ki so prejeli 6-merkaptopurin (aktivni presnovek azatioprina) v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, so poročali tudi o možni povezavi med zmanjšano aktivnostjo TPMT in sekundarnimi levkemijami ter mielodisplazijo (glejte poglavje 4.8). Nekateri laboratoriji nudijo testiranje na pomanjkanje TPMT, vendar pa za te teste ni bilo dokazano, da bi odkrili vse bolnike s tveganjem za hudo toksičnost. Skrbno nadziranje krvne slike je tako še vedno potrebno. Odmerek azatioprina bo morda treba zmanjšati, če se ga kombinira z drugimi zdravili, katerih primarna ali sekundarna toksičnost je mielosupresija (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z varianto NUDT15

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

Preobčutljivost

Pri bolnikih s sumom na preobčutljivostno reakcijo na 6-merkaptopurin v anamnezi, se uporabe njegovega predzdravila azatioprina ne priporoča, in obratno, razen, če je bila pri bolniku z alergološkimi testi potrjena preobčutljivost na potencialno zdravilo in ovržena preobčutljivost na druga zdravila.

Okvarjeno delovanje ledvic in/ali jeter

Previdnost je potrebna pri dajanju azatioprina bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju začetnih odmerkov in skrbno spremljati hematološki odziv (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Lesch-Nyhanov sindrom

Omejeni podatki kažejo, da azatioprin pri bolnikih s pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom) ni učinkovit. Ti bolniki imajo neobičajno presnovo, zato pri njih zdravljenje z azatioprinom ni priporočljivo.

Mutagenost

Tako pri moških kot ženskah, ki so jemali azatioprin, so se pojavile kromosomske nepravilnosti. Vlogo azatioprina pri razvoju teh nepravilnosti je težko določiti.

Pri novorojenčkih, katerih starši so se zdravili z azatioprinom, so opazili kromosomske nepravilnosti limfocitov, ki so sčasoma izginile. V zelo redkih primerih pa so pri novorojenčkih, katerih starši so se zdravili z azatioprinom, opazili vidne telesne anomalije (glejte poglavje 4.6).

Azatioprin in dolgi valovi ultravijolične svetlobe imajo sinergistični klastogeni učinek pri bolnikih, ki se zdravijo z azatioprinom zaradi različnih bolezni.

Karcinogenost

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

Zato je treba shemo zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri čemer so poročali tudi o smrtnih izidih. Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV).

Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo več imunosupresivnih zdravil, lahko pride do pretirane imunosupresije, zato je treba takšno zdravljenje vzdrževati na najnižji učinkoviti ravni.

Kot tudi sicer velja za bolnike s povečanim tveganjem za razvoj kožnega raka, je treba omejiti izpostavljenost sončnim žarkom in ultravijolični svetlobi, bolniki pa naj nosijo zaščitna oblačila in uporabljajo zaščitna sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Poročali so o hepatospleničnem limfomu T-celic, v primerih ko se je azatioprin uporabljal samostojno ali v kombinaciji z antagonisti TNF ali drugimi imunosupresivi. Čeprav se je večina poročenih primerov pojavila pri populaciji z vnetnimi črevesnimi boleznimi, so bili primeri poročani tudi zunaj te populacije (glejte poglavje 4.8).

Sindrom aktivacije makrofagov

Sindrom aktivacije makrofagov je znana, življenjsko nevarna motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo. Pri uporabi azatioprina se dovetnost za pojav tega stanja lahko poveča. Če se pojavi sindrom aktivacije makrofagov, je treba čim prej začeti z oceno in zdravljenjem, zdravljenje z azatioprinom pa je treba prekiniti. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužb, kot sta okužba z EBV in citomegalovirusom (CMV), saj sta znana sprožilca sindroma aktivacije makrofagov.

Presnovne in prehranske motnje

Dajanje analogov purina, azatioprina in merkaptopurina, lahko vpliva na niacinsko pot, kar lahko vodi v pomanjkanje nikotinske kisline (pelagro). Poročali so o nekaj primerih pri uporabi azatioprina, še zlasti pri bolnikih z IBD (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis). Pri bolniku, ki ima lokaliziran pigmentiran izpuščaj (dermatitis), gastroenteritis (drisko) ali nevrološke motnje, vključno s kognitivnim upadom (demenco), je treba razmisliti o diagnozi pelagre. Treba je uvesti ustrezno medicinsko oskrbo z dodajanjem niacina/nikotinamida ter razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi azatioprina.

Okužba z virusom varicella zoster (glejte tudi poglavje 4.8)

Med uporabo imunosupresivnih zdravil se okužba z virusom varicella zoster (VZV; norice in herpes zoster) lahko poslabša, zato je potrebna previdnost. Še posebej je treba upoštevati naslednje:

Pred uvedbo zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili mora zdravnik preveriti bolnikovo anamnezo okužbe z VZV. Pri ugotavljanju izpostavljenosti virusu lahko koristi serološko testiranje. Bolniki, ki še niso bili izpostavljeni virusu, se morajo izogibati stiku z osebami, ki imajo norice ali herpes zoster. Če je bolnik izpostavljen VZV, je potrebna posebna skrb za preprečitev pojava noric ali herpes zoster. Razmisliti je treba o pasivni imunizaciji z imunoglobulini varicella zoster (VZIG).

Če je bolnik okužen z VZV, je treba poskrbeti za ustrezne ukrepe, ki lahko obsegajo protivirusno zdravljenje in podporno nego.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

Hepatitis B (glejte poglavje 4.8)

Pri nosilcih hepatitisa B (bolnikih, ki so pozitivni na površinski antigen hepatitisa B [HBsAg] več kot šest mesecev) ali pri bolnikih z dokumentirano okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) v anamnezi, ki prejemajo imunosupresive, obstaja povečano tveganje za reaktivacijo virusa hepatitisa B, ki se kaže z asimptomatskim zvišanjem vrednosti DNK virusa hepatitisa B in ALT v serumu. Upoštevajte lokalne smernice, vključno s profilaktičnim zdravljenjem s peroralnimi učinkovinami proti virusu hepatitisa B.

Mišični relaksanti

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

Laktoza

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hrana, mleko in mlečni izdelki

Uporaba azatioprina skupaj s hrano lahko rahlo zmanjša sistemsko izpostavljenost, vendar je malo verjetno, da bo to klinično pomembno (glejte poglavje 4.8). Azatioprin se zato lahko jemlje skupaj s hrano ali na tešče, vendar morajo bolniki standardizirati način uporabe. Odmerka se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki, ker vsebujejo ksantin-oksidozo, encim, ki presnavlja 6-merkaptopurin in bi zato lahko privedel do zmanjšane koncentracije 6-merkaptopurina v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Cepiva

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

Možen je oslavljen odziv na mrtva cepiva; o takem odzivu na cepivo proti hepatitisu B so poročali pri bolnikih, ki so jih zdravili s kombinacijo azatioprina in kortikosteroidov.

Manjše klinično preskušanje je pokazalo, da standardni terapevtski odmerek azatioprina ne vpliva škodljivo na odzivnost na polivalentno pnevmokokno cepivo, kar so ocenili na osnovi srednje koncentracije antikapsularnih specifičnih protiteles.

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na azatioprin

Ribavirin

Ribavirin zavira encim inozin monofosfat dehidrogenazo (IMPDH), kar zmanjša nastajanje aktivnih 6-tiogvaninskih nukleotidov. Po sočasnem dajanju azatioprina in ribavirina so poročali o hudi mielosupresiji; zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4. in 5.2).

Citostatiki/mielosupresivi (glejte poglavje 4.4)

Kjer je možno, je treba preprečiti sočasno dajanje citostatikov ali zdravil z možnim mielosupresivnim učinkom, kot je penicilamin. Obstajajo nasprotujoča si klinična poročila o resnih hematoloških abnormalnostih kot posledici medsebojnega delovanja azatioprina in trimetoprima/sulfometoksazola.

Obstajajo poročila o primerih, ki kažejo, da se lahko razvijejo hematološke abnormalnosti zaradi sočasnega dajanja azatioprina in zaviralcev ACE.

Obstajajo tudi mnenja, da imata cimetidin in indometacin možne mielosupresivne učinke, ki jih lahko sočasno dajanje azatioprina še okrepi.

Alopurinol/oksimpurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin-oksidade

Aktivnost ksantin-oksidade zavirajo alopurinol, oksipurinol in tiopurinol, kar povzroči zmanjšano pretvorbo biološko aktivne 6-tioinozinske kisline v biološko neaktivno 6-tiosečno kislino.

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

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

Aminosalicilati

Obstajajo *in vitro* in *in vivo* dokazi, da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin ali sulfasalazin) zavirajo encim TPMT. Zato bo morda treba znižati odmerke azatioprina pri dajanju sočasno z derivati aminosalicilata (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat

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

Infliksimumab

Opazeno je bilo medsebojno delovanje med azatioprinom in infliksimumabom. Bolniki, ki so prejeli azatioprin, so imeli v prvih tednih po infundiranju infliksimumaba prehodno povečano vrednost 6-TGN (6-tiogvanin nukleotida, aktivnega presnovka azatioprina) in zmanjšano srednjo vrednost števila levkocitov, vendar so se po 3 mesecih te vrednosti povrnila na prejšnjo raven.

Mišični relaksanti

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

Učinki azatioprina na druga zdravila

Antikoagulanti

Pri bolnikih, ki so varfarin ali acenokumarol jemali sočasno z azatioprinom, so poročali o zaviranju antikoagulantnega učinka, zato bo morda potreben višji odmerek antikoagulantov. Priporočljivo je, da se ob sočasni uporabi antikoagulantov in azatioprina spremljajo koagulacijski testi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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

Nosečnost

Pokazalo se je, da poteka znatni transplacentarni in transamnijski prenos azatioprina in njegovih metabolitov iz matere v plod.

Bolnicam, ki so noseče ali bi v kratkem lahko zanosile, azatioprina ne smemo dajati brez predhodne skrbne ocene tveganja in koristi.

Dokazi teratogenosti azatioprina pri človeku so nezanesljivi. Če eden od partnerjev jemlje azatioprin, je treba tako kot pri vsaki citotoksični kemoterapiji poskrbeti za ustrezno kontracepcijsko zaščito.

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom so občasno poročali o holestazi med nosečnostjo. Zgodnja diagnoza in ukinitvev azatioprina lahko zmanjšata vpliv na plod. Vendar pa je treba v primeru potrjene holestaze med nosečnostjo izdelati natančno oceno koristi za mater in vpliva na plod (glejte poglavje 4.4).

Mutagenost

Pri novorojenčkih, katerih starši so se zdravili z zdravilom Imuran, so opazili kromosomske nepravilnosti limfocitov, ki sčasoma izginejo. Razen v zelo redkih primerih pri novorojenčkih, katerih starši so se zdravili z zdravilom Imuran, niso opazili vidnih telesnih anomalij. Azatioprin in dolgi valovi ultravijolične svetlobe imajo sinergistični klastogeni učinek pri bolnikih, ki se zdravijo z azatioprinom zaradi različnih bolezni (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o prezgodnjem porodu in nizki porodni teži, kadar so matere jemale azatioprin, predvsem sočasno s kortikosteroidi. Poročali so tudi o spontanem splavu, če sta mati ali oče jemala azatioprin.

Pri nekaterih novorojenčkih, katerih matere so vso nosečnost jemale azatioprin, so poročali o levkopeniji in/ali trombocitopeniji. Med nosečnostjo je priporočljivo še posebno skrbno nadzorovati krvno sliko.

Dojenje

V kolostrumu in mleku žensk, ki so jih zdravili z azatioprinom, so odkrili 6-merkaptopurin. Razpoložljivi podatki kažejo, da so koncentracije izločene v materino mleko nizke. Glede na omejene razpoložljive podatke je tveganje za novorojenčke/dojenčke malo verjetno, vendar ga ni mogoče izključiti.

Priporoča se, da se ženske, ki prejemajo azatioprin, izogibajo dojenju, razen če koristi odtehtajo morebitna tveganja.

Ker je 6-merkaptopurin močan imunosupresiv, je treba v primeru odločitve za dojenje dojenčka skrbno spremljati glede znakov imunosupresije, levkopenije, trombocitopenije, hepatotoksičnosti, pankreatitisa ali drugih simptomov izpostavljenosti 6-merkaptopurinu.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatkov o učinku azatioprina na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ni. Škodljivega učinka na te dejavnosti ni mogoče predvideti iz farmakologije azatioprina.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Za to zdravilo ni na voljo sodobne klinične dokumentacije, ki bi pomagala definirati pogostnost neželenih učinkov. Pojavnost neželenih učinkov je glede na indikacije lahko različna.

Najpomembnejši neželeni učinki vključujejo depresijo kostnega mozga, ki se najpogosteje kaže v obliki levkopenije, trombocitopenije ali anemije; virusne, glivične in bakterijske okužbe; življenjsko ogrožajočo poškodbo jeter; preobčutljivost, Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Pri razvrstitvi pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor:

zelo pogosti > 1/10

pogosti $\geq 1/100$, < 1/10

občasni $\geq 1/1.000$, < 1/100

redki $\geq 1/10.000$, < 1/1.000

zelo redki < 1/10.000.

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	Virusne, glivične in bakterijske okužbe pri bolnikih s presajenimi organi, ki jemljejo azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.
	Občasni	Virusne, glivične in bakterijske okužbe pri drugih populacijah bolnikov.
	Zelo redki	Po uporabi azatioprina v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih PML, povezane z virusom JC (glejte poglavje 4.4).
	Redki	Novotvorbe, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, kožnim rakom (melanomskim in

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		nemelanomskim), sarkomom (Kaposijevim in ne-Kaposijevim) in rakom materničnega vratu <i>in situ</i> , akutna mieloična levkemija in mielodisplazija (glejte poglavje 4.4).
	Neznana	Hepatosplenični limfom T-celic (glejte poglavje 4.4).
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Levkopenija, depresija delovanja kostnega mozga.
	Pogosti	Trombocitopenija.
	Občasni	Anemija.
	Redki	Agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastna anemija, eritroidna hipoplazija.
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivostne reakcije.
	Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	Reverzibilna pljučnica.
Bolezni prebavil	Pogosti	Slabost.
	Občasni	Pankreatitis.
	Zelo redki	Kolitis, divertikulitis in perforacija črevesja pri bolnikih s presajenimi organi, huda driska pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo.
Presnovne in prehranske motnje	Neznana	Pelagra (glejte poglavje 4.4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Holestaza in holestaza med nosečnostjo.
	Redki	Življenjsko ogrožajoča okvara jeter.
Preiskave	Občasni	Nenormalni testi delovanja jeter.
Bolezni kože in podkožja	Redki	Alopecija.
	Neznana	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermataza), fotosenzitivnost.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Bolniki, ki se zdravijo z azatioprinom samim ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, predvsem kortikosteroidi, so bolj dovzetni za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudo ali atipično okužbo in reaktivacijo VZV, hepatitisom B ali okužbo z drugimi povzročitelji (glejte poglavje 4.4).

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

V redkih primerih so poročali o akutni mieloični levkemiji in mielodisplaziji (nekateri v povezavi s kromosomskimi nepravilnostmi).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Ugotovili so možno povezavo azatioprina z depresijo delovanja kostnega mozga, ki je na splošno reverzibilna in odvisna od odmerka zdravila. Najpogosteje se izraža kot levkopenija, včasih tudi kot anemija in trombocitopenija in redko kot agranulocitoza, pancitopenija in aplastična anemija, zlasti pri bolnikih, nagnjenih k mielotoksičnosti, npr. s pomanjkanjem TPMT in z ledvično ali jetrno insuficienco, ter pri bolnikih, ki jim kljub sočasnemu zdravljenju z alopurinolom ne smemo zmanjšati odmerka azatioprina.

Med zdravljenjem z azatioprinom so se pojavila reverzibilna, od odmerka odvisna povečanja povprečnega korpuskularnega volumna in količine hemoglobina v eritrocitih. Opazili so tudi megaloblastne spremembe kostnega mozga, vendar sta bili huda megaloblastna anemija in eritroidna hipoplazija redki.

Bolezni imunskega sistema

Po uporabi tablet in injekcij azatioprina so občasno opisovali več različnih kliničnih sindromov, ki bi lahko bili idiosinkratične manifestacije preobčutljivosti. Klinične značilnosti obsegajo splošno slabo počutje, omotičnost, slabost, bruhanje, drisko, zvišano telesno temperaturo, otrplost mišic, eksantem, izpuščaj, nodozni eritem, vaskulitis, mialgijo, artralgijsko, znižan krvni tlak, motnje ledvičnega ali jetrnega delovanja in holestazo (glejte Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov).

Pogosto je ponoven pregled potrdil povezavo z azatioprinom.

Pri večini teh bolnikov sta težave odpravila takojšnje prenehanje jemanja azatioprina in po potrebi vzpostavitev cirkulatorne podpore.

Kot poročajo, so druge znane, že poprej obstoječe bolezni prispevale k redkim smrtnim izidom. Če pri bolnikih pride do preobčutljivostne reakcije na tablete in injekcije azatioprina, je treba za vsakega posamezno skrbno pretehtati potrebo po nadaljnjem zdravljenju.

Bolezni prebavil

Nekateri bolniki sopo prvem zaužitju azatioprina občutili slabost. Kaže, da je pri peroralni uporabi bolje, če tableto zaužijejo po jedi. Vendar pa lahko uporaba tablet azatioprina po jedi zmanjša peroralno absorpcijo, zato je pri takšni uporabi treba razmisliti o spremljanju terapevtske učinkovitosti (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih s presajenimi organi, ki so jih zdravili z imunosupresivi, so opisali resne zaplete, vključno s kolitisom, divertikulitisom in perforacijo črevesja. Vendar etiologija ni jasno dokazana; vpleteni naj bi bili veliki odmerki kortikosteroidov. Pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom zaradi kronične vnetne črevesne bolezni, so poročali o hudi driski, ki se je po ponovnem začetku zdravljenja z azatioprinom ponovila. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je treba vedno pomisliti na možnost, da je poslabšanje simptomov povezano z zdravilom.

Pri majhnem odstotku bolnikov, zdravljenih z azatioprinom, posebno pri tistih s presajeno ledvico ali z diagnozo kronične vnetne črevesne bolezni, so poročali o pankreatitisu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri nekaterih bolnikih sta se ob zdravljenju z azatioprinom pojavila holestaza in poslabšanje delovanja jeter, ki pa sta, če jemanje prekinemo, po navadi reverzibilna. Obstaja možnost povezave s simptomi preobčutljivostne reakcije (glejte Bolezni imunskega sistema).

Predvsem pri prejemnikih presadkov so opisali redko, vendar življenjsko ogrožajočo okvaro jeter, povezano z uživanjem azatioprina. Histološki izvidi so med drugim pokazali sinusoidno dilatacijo, peliosis hepatis, vensko okluzijsko bolezen in nodularno regenerativno hiperplazijo. V nekaterih primerih je prekinitev jemanja azatioprina privedla do začasnega ali trajnega izboljšanja histologije jeter in simptomov.

Bolezni kože in podkožja

Pri številnih bolnikih, ki so dobivali azatioprin in druga imunosupresivna zdravila, so opazili izpadanje las, vendar se je mnogim stanje kljub nadaljnjemu zdravljenju samo od sebe popravilo.

Pediatrična populacija

Pričakuje so, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enaki kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Glavni znaki prevelikega odmerjanja azatioprina so okužbe neznanega izvora, razjede v grlu, podplutbe in krvavitve, ki so posledica depresije kostnega mozga, ki je največja po 9–14 dneh. Pogosteje se pojavijo zaradi kroničnega prevelikega odmerjanja kot zaradi enkratnega prevelikega odmerka. Poročali so o bolniku, ki je naenkrat zaužil 7,5 g azatioprina. Takojšnji toksični učinki so bili slabost, bruhanje in driska, sledila pa je blaga levkopenija in manjše nepravilnosti v delovanju jeter. Bolnik je okreval brez posebnosti.

Zdravljenje

Ker ni specifičnega antidota, je treba število krvnih celic skrbno spremljati in uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj z ustrezno krvno transfuzijo, če je potrebno. Aktivni ukrepi (kot je uporaba aktivnega oglja) morda ne bodo učinkoviti v primeru prevelikega odmerka azatioprina, razen če se postopek izvede v roku 60 minut od zaužitja.

Nadaljnje zdravljenje mora biti kot je klinično indicirano, ali kot ga priporoča nacionalni center za zastrupitve, če je na voljo.

Koristi dialize pri prevelikih odmerkih ne poznamo, čeprav lahko azatioprin z dializo delno odstranimo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX01.

Mehanizem delovanja

Azatioprin je predzdravilo 6-merkaptopurina (6-MP). 6-MP je neaktiven, a deluje kot antagonist purina in potrebuje za imunosupresijo celični privzem in intracelularni anabolizem v tiogvaninske nukleotide (TGN). TGN in drugi metaboliti (npr. 6-metil-merkaptopurin ribonukleotidi) zavirajo sintezo purina na novo in interkonverzijo purinskih nukleotidov. TGN so inkorporirani tudi v nukleinske kisline, kar prispeva k imunosupresivnemu učinku zdravila. Drugi možni mehanizmi azatioprina vključujejo

- zaviranje številnih poti biosinteze nukleinskih kislin, kar preprečuje proliferacijo celic, ki sodelujejo pri določanju in krepitvi imunskega odgovora;

Zaradi takšnega načina delovanja lahko terapevtsko učinkovitost zdravila Imuran opazimo šele po nekaj tednih ali mesecih zdravljenja.

Aktivnost metilnitroimidazola, metabolita azatioprina (in ne 6-MP), ni bila čisto pojasnjena. Vendar pa v več sistemih kaže, da spreminja aktivnost azatioprina v primerjavi z aktivnostjo 6-MP.

Farmakodinamični učinki

Plazemske koncentracije azatioprina in 6-MP niso v sorazmerju s terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo zdravila Imuran in tako nimajo prognostične vrednosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Azatioprin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Čeprav za azatioprin ni študij glede vpliva hrane, so bile opravljene farmakokinetične študije s 6-merkaptopurinom, ki so pomembne za azatioprin. Srednja relativna biološka uporabnost 6-merkaptopurina je bila približno 27 % nižja po jemanju s hrano in mlekom v primerjavi z jemanjem po postu prek noči. 6-merkaptopurin v mleku ni stabilen zaradi prisotnosti ksantin-oksidadze (30 % degradacija v 30 minutah) (*glejte poglavje 4.4*). Azatioprin se lahko jemlje skupaj s hrano ali na tešče, vendar morajo bolniki standardizirati način uporabe. Odmerka se ne sme jemati z mlekom ali mlečnimi izdelki (*glejte poglavje 4.2*).

Po peroralnem dajanju [³⁵S]-azatioprina se največja plazemska radioaktivnost pojavi po 1-2 urah in razpade z razpolovno dobo 4-6 ur. To ni ocena razpolovne dobe samega azatioprina, ampak

odraža izločanje azatioprina in presnovkov zdravila, ki vsebujejo [³⁵S], iz plazme. Zaradi hitre in obsežne presnove azatioprina, je le del v plazmi izmerjene radiaktivnosti sestavljen iz ne-presnovljenega zdravila. Študije, v katerih so plazemske koncentracije azatioprina in 6-merkaptopurina določili po intravenskem dajanju azatioprina, ocenjujejo, da je po intravenskem dajanju zdravila srednji plazemski T_{1/2} azatioprina v območju 6 – 28 minut in srednji plazemski T_{1/2} 6-merkaptopurina v območju 38 – 114 minut.

Azatioprin se v glavnem izloči kot 6-tiosečna kislina v urinu. V urinu so ugotovili tudi manjše količine izločenega 1-metil-4-nitro-5-tioimidazola. To bi pomenilo, da se azatioprin cepi izključno z nukleofilnim napadom na položaj 5 nitroimidazolnega obroča, da nastane 6-merkaptopurin in 1-metil-4-nitro-5-(S-glutationil)imidazol. Majhen delež učinkovine se lahko cepi med atomom S in purinskim obročem. Le majhna količina uporabljenega odmerka azatioprina se izloči v urinu v ne-presnovljeni obliki.

Biotransformacija

Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT)

Aktivnost TPMT je v obratnem sorazmerju s koncentracijami tiogvaninskega nukleotida, izpeljanih iz 6-merkaptopurina v eritrocitih, pri čemer višje koncentracije tiogvaninskega nukleotida povzročijo večje zmanjšanje števila levkocitov in nevtrofilcev. Posamezniki s pomanjkanjem TPMT razvijejo zelo visoke citotoksične koncentracije tiogvaninskega nukleotida.

S testiranjem genotipa se lahko določi alelski vzorec bolnika. Trenutno 3-je aleli – TPMT*2, TPMT*3A in TPMT*3C – predstavljajo približno 95 % posameznikov z zmanjšano ravniyo aktivnosti TPMT. Približno 0,3 % (1:300) bolnikov ima dva nefunkcionalna alela (homozigotno pomanjkanje) gena TPMT in imajo zaznano nizko aktivnost encima ali je sploh nimajo. Približno 10 % bolnikov ima en nefunkcionalen alel TPMT (heterozigotni), ki povzroči nizko ali srednjo aktivnost TPMT in 90 % posameznikov ima normalno aktivnost TPMT z dvema funkcionalnima aleloma. Morda obstaja tudi skupina približno 2 %, ki ima zelo visoko aktivnost TPMT. S testiranjem fenotipa se določijo ravni tiopurinskih nukleotidov ali aktivnosti TPMT v eritrocitih, in je lahko tudi informativno (glejte poglavje 4.4).

Različica gena NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Nedavne študije kažejo na močno povezavo med različico gena NUDT15 NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (imenovana tudi kot NUDT15 R139C [rs116855232]), za katero menijo, da zmanjšuje delovanje encima NUDT15 in s tiopurinom povezano toksičnostjo, ki povzroča levkopenijo in alopecijo. Pogostost različice gena NUDT15 c.415C> T se med populacijami razlikuje: 9,8 % pri vzhodnoazijski populaciji, 3,9 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0,0 % pri Afričanih, kar kaže na povečano tveganje pri azijskih populacijah bolnikov. Pri bolnikih s homozigotno različico gena NUDT15 (aleli tveganja NUDT15 T) obstaja v primerjavi s homozigoti C povečano tveganje za pojav tiopurinske toksičnosti.

Bolniki z različicami v obeh genih za encim NUDT in hkrati za encim TPMT so bistveno bolj dovzetni za toksičnost tiopurinov kot tisti, ki imajo različico gena le pri enem izmed encimov.

Natančen mehanizem toksičnosti tiopurinov, povezan z genom NUDT, še ni pojasnjen.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija - Otroci s prekomerno telesno maso

V klinični študiji v ZDA je bilo 18 otrok (starih 3 do 14 let) enakomerno razdeljenih v dve skupini; bodisi v skupino z razmerjem teže na višino nad 75. percentilom ali pod njim. Vsi otroci so bili na vzdrževalnem zdravljenju z 6-MP, odmerek pa je bil izračunan na podlagi njihove telesne površine. Srednja AUC (0-∞) za 6-MP v skupini nad 75. percentilom je bila 2,4-krat nižja kot v skupini pod 75. percentilom. Zato bodo morda morali otroci s prekomerno telesno maso dobivati odmerke azatioprina na zgornji meji razpona odmerka, priporoča pa se tudi skrben nadzor njihovega odziva na zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Študije z azatioprinom niso pokazale razlik v farmakokinetiki 6-MP pri uremičnih bolnikih v primerjavi z bolniki s presajeno ledvico. Ker o aktivnih metabolitih azatioprina pri okvari ledvic ni veliko znanega, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Azatioprin in/ali njegovi metaboliti se izločajo s hemodializo, pri čemer se približno 45 % radioaktivno označenih metabolitov izloči med 8-urno dializo.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Izvedli so študijo z azatioprinom za tri skupine bolnikov s presajenimi jetri: za bolnike brez bolezni jeter, za bolnike z okvaro jeter (a brez ciroze) in za bolnike z okvaro jeter in cirozo. Študija je pokazala, da je bila izpostavljenost 6-merkaptopurinu 1,6-krat višja pri bolnikih z okvaro jeter (brez ciroze) in 6-krat višja pri bolnikih z okvaro jeter in cirozo v primerjavi z bolniki brez bolezni jeter. Zato je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Teratogenost

Raziskave na bregjih podganah, miših in zajcih, ki so v času organogeneze dobivali azatioprin v dnevnom odmerku 5–15 mg/kg telesne mase, kažejo različne stopnje nepravilnosti pri zarodkih. Teratogenost se je pokazala pri zajcih, ki so dobivali dnevni odmerek 10 mg/kg telesne mase.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat,
predgeliran škrob,
koruzni škrob,
stearinska kislina,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
makrogol 400.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 100 (4 x 25) filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varno ravnanje

Zdravstveno osebje, ki rokuje z neobloženimi tabletami azatioprina mora slediti smernicam za ravnanje s citotoksičnimi zdravili v skladu z veljavnimi lokalnimi priporočili in/ali predpisi.

Ravnanje s filmsko obloženimi tabletami ni tvegano, če je filmska obloga nepoškodovana.

Filmsko obloženih tablet azatioprina ne smemo razpolavljati. Pri ravnanju s tabletami z nepoškodovano oblogo ni treba upoštevati nobenih dodatnih previdnostnih ukrepov.

Odstranjevanje

Tablete azatioprina je treba odstraniti v skladu z veljavnimi lokalnimi predpisi za uničenje nevarnih snovi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00772/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 7. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 3. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 10. 2023