

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMURAN 25 mg film kaplı tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablette:
Azatioprin (INN) 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 37mg (inek sütünden elde edilmiştir)
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Turuncu, yuvarlak, bikonveks ve üzerinde "İM 2" basılı film-kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

İMURAN, tek başına, ya da daha sık olarak, bağışıklık cevabını etkileyen diğer maddeler (genellikle kortikosteroidler) ve yöntemlerle birlikte uygulanan bir immünosüpresan antimetabolittir. Terapötik etkisi ancak haftalar ya da aylar sonra görülebilir ve steroidden tasarruf ettirici bir etki de yapabilir; böylece yüksek dozlarda ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile ilişkili toksisiteyi azaltır.

İMURAN, kortikosteroidlerle ve/veya diğer immünosüpresif madde ve yöntemlerle birlikte, renal transplant, kardiyak transplant ve hepatik transplant gibi organ transplantlarının sağkalımını artırmak için endikedir. Ayrıca renal transplant alıcılarının kortikosteroid gereksinimlerini de azaltır.

İMURAN orta ila şiddetli İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBD) (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) tedavisinde, kortikosteroid tedavisinin gerekli olduğu hastalarda, kortikosteroid tedavisini tolere edemeyen hastalarda veya hastalığı diğer standart ilk basamak tedaviye refrakter olan hastalarda endikedir.

İMURAN, tek başına veya daha çok kortikosteroidler ve / veya diğer tıbbi ürünler ve yöntemler ile kombinasyon halinde, aşağıdakilerden muzdarip hastaların bir kısmında klinik fayda (dozun azaltılması veya kortikosteroidlerin kesilmesini içerebilir) göstermiştir:

- Ciddi romatoid artrit,
- Sistemik lupus eritematosus,
- Dermatomiyosit/polimiyosit,
- Otoimmün kronik aktif hepatit,
- Pemfigus vulgaris,
- Poliarteritis nodosa,
- Otoimmün hemolitik anemi,
- Kronik refrakter idiyopatik trombositopenik purpura.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Transplantlar-

Uygulanan immünosüpresif rejime bağlı olarak, tedavinin ilk günü oral yoldan 5 mg/kg/gün'e kadar doz verilebilir.

İdame dozu 1-4 mg/kg/gün arasındadır; klinik durumlara ve hematolojik toleransa göre ayarlanmalıdır.

Bulunan veriler, yalnızca düşük dozlar gerekli olsa bile, greft reddi riskinden dolayı, İMURAN tedavisinin süresiz olarak uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Diğer Endikasyonlar

Genelde, başlangıç dozu 1-3 mg/kg /gün' dür ve bu limitler arasında klinik yanıt (bu yanıt haftalar ya da aylarca görülmeyebilir) ve hematolojik toleransa bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Terapötik cevap alındığı zaman, tedavi dozunun o cevabın sürdürülmesi için uygun en düşük düzeye indirilmesi düşünülmelidir. Üç ay içinde hastanın durumunda bir iyileşme görülmediği takdirde, İMURAN tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, IBD'li hastaları için, en az on iki aylık bir tedavi süresi düşünülmelidir ve tedaviye yanıt, tedaviden üç ila dört ay sonrasına kadar klinik olarak belirgin olmayabilir.

Klinik durumlara ve hematolojik tolerans dahil hastanın cevabına bağlı olarak gereken idame dozu, 1 mg/kg /gün'den az veya 3 mg/kg /gün'e kadar değişebilir.

Pediyatrik popülasyon

Transplantlar

Çocuklar için pozoloji, erişkinlerin pozolojisi ile aynıdır (bkz Bölüm 4.2-Erişkinler-Transplantlar).

Diğer endikasyonlar:

Çocuklar için pozoloji, erişkinlerin pozolojisi ile aynıdır (bkz Bölüm 4.2-Erişkinler- Diğer endikasyonlar).

Kilolu çocuklar:

Aşırı kilolu olduğu düşünülen çocuklar, doz aralığının üst limitindeki dozlara ihtiyaç duyabilir ve bu nedenle tedaviye yanıtın izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara İMURAN uygulanması ile ilgili deneyim sınırlıdır. Mevcut veriler yaşlı hastalardaki yan etki sıklığının İMURAN ile tedavi olan diğer hastalardan daha yüksek olduğunu kanıtlamamasına karşın, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının takibi ve fonksiyonlarda bozukluk varsa, dozun azaltımının düşünülmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2.).

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

İMURAN aç ya da tok karnına alınabilir. Ancak hastalar uygulama metodunu standardize etmelidir. Bazı hastalar, ilk kez azatioprin aldıklarında mide bulantısı görülür. Mide bulantısı, tabletlerinin yemeklerden sonra verilmesi halinde ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte, azatioprin tabletlerin yemek sonrası alınması oral emilimi azaltabilir. Bu nedenle,

bu şekilde uygulanmasını takiben, terapötik etkinliğinin izlenmesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İMURAN süt veya süt içeren ürünler ile birlikte alınmamalı, bu gruptaki besinlerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Azatioprin farmakokinetiği böbrek yetmezliğinde bilimsel olarak gösterilmediğinden, spesifik doz önerileri verilemez. Böbrek fonksiyon bozukluğu, azatioprin ve metabolitlerinin daha yavaş eliminasyonuna neden olabileceğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda başlangıç dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Hastalar doza bağlı yan etkiler açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Azatioprin farmakokinetiği karaciğer yetmezliğinde bilimsel olarak gösterilmediğinden, spesifik doz önerileri verilemez. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, azatioprin ve metabolitlerinin daha yavaş eliminasyonuna neden olabileceğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda başlangıç dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Hastalar doza bağlı yan etkiler açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Transplantlar ve Diğer Endikasyonları

Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Erişkinler.

Geriatrik popülasyon:

(Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Böbrek Yetmezliği ve Karaciğer Yetmezliği)

TPMT eksikliği olan hastalar:

Kalıtımsal olarak tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi düşük ya da hiç olmayan hastalarda azatioprinin klasik dozlarında ciddi azatioprin toksisitesi riski artar ve genel olarak önemli oranda doz azaltımı gerekir. Homozigot eksikliği olan hastalarda ideal başlangıç dozu belirlenmemiştir.

Heterozigot TPMT eksikliği olan hastaların çoğu, önerilen azatioprin dozlarını tolere edebilir, ancak bazıları dozun azaltılmasını gerektirebilir. TPMT'nin genotipik ve fenotipik testleri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Diğer ilaçlar ile etkileşim

Allopürinol gibi bir ksantin oksidaz inhibitörü ile azatioprin eşzamanlı olarak uygulandığında, allopürinol azatioprinin metabolize edilme oranını azalttığı için normal azatioprin dozunun sadece % 25'inin verilmesi önemlidir.

Kalıtsal NUDT15 gen mutasyonu olan hastalar

Kalıtsal NUDT15 gen mutasyonu olan hastalar ciddi azatioprin toksisitesi için yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4.). Bu hastalarda, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.4.), genellikle dozun azaltılması gerekir. NUDT15 varyantlarının genotipik testlerinin, azatioprin tedavisine başlamadan önce yapılması düşünülebilir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İMURAN, azatioprine veya ilacın diğer bileşenlerine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda kontrendikedir.

Hastada 6-merkaptopürine (6-MP) karşı aşırı duyarlılık varsa, İMURAN'a karşı da olası aşırı duyarlılık bulunabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Canlı organizma aşısı kullanılarak yapılan bağışıklama, bağışıklığı zayıflamış konakçılarda enfeksiyona neden olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, hastaların azatioprin ile tedavilerinin bitiminden en az 3 ay sonrasına kadar canlı organizma aşıları almamaları önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Ribavirin ve azatioprinin birlikte uygulanması tavsiye edilmez. Ribavirin, etkililiği azaltabilir ve azatioprinin toksisitesini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

İzleme:

İMURAN kullanımının neden olabileceği potansiyel tehlikeler vardır. Sadece, tedavi sırasında hastada görülebilecek toksik etkiler gerektiği gibi izlenebilecek ise kullanılmalıdır.

Hematolojik yanıtın izlenmesine ve idame dozunun klinik yanıt için gerekli minimum doza düşürülmesine özellikle dikkat edilmelidir.

Tedavinin ilk sekiz haftası içinde, trombosit sayımı dahil tam kan sayımlarının haftada bir ya da yüksek doz kullanıldığı veya hastada ciddi renal ve/veya hepatik bozukluk bulunduğu takdirde daha sık yapılması gerekir. Kan sayımı sıklığı tedavinin ilerleyen safhalarında azaltılabilir, fakat tam kan sayımlarının her ay tekrarlanması ya da en azından en fazla üçer ay arayla devam edilmesi önerilir.

Kan sayımlarında anormal düşüşün ilk işaretlerinde, tedavi hemen kesilmelidir çünkü lökositler ve trombositler tedavi sonlandırıldıktan sonra düşmeye devam edebilir.

İMURAN alan hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisini, boğaz ülseri, ateş, beklenmedik morarmaları veya kanamayı ya da diğer kemik iliği depresyonu belirtilerini derhal bildirmeleri gerektiği söylenmelidir. Azatioprin yeterince erken kesilebilirse, kemik iliği supresyonu geri dönüşlüdür.

Azatioprin hepatotoksiktir ve tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri rutin olarak izlenmelidir. Öncesinde karaciğer hastalığı bulunan veya hepatotoksik olabilecek bir başka tedavi alanlarda daha sık izlem uygun olabilir. Hasta sarılık ortaya çıktığında azatiopriini derhal bırakması konusunda bilgilendirilmelidir.

Azatioprin tedavisiyle ilişkili olarak nadiren gebelik kolestazı rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.6). Gebelik kolestazı meydana gelirse, ürünün risk-yarar profili dikkate alınarak vaka bazında değerlendirme yapılması gerekir (potansiyel sonlandırma/doz azaltımı).

Kalıtımsal tiyopürin-metiltransferaz enzim (TPMT) eksikliği olan kişilerde, azatioprin ile tedaviyi takiben, alışılmışın dışında azatioprinin mielosupresif etkisine hassasiyet ve hızlı kemik iliği depresyonuna eğilim görülebilir. Bu sorun, olsalazin, mesalazin veya sülfasalazin gibi TPMT'yi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımda daha da kötüleşebilir. Diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde 6-merkaptopürin (azatioprinin aktif metaboliti) alan kişilerde TPMT aktivitesinin azalması ile sekonder lösemiler ve

miyelodisplazi arasında muhtemel bir ilişki olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı laboratuvarlar TPMT yetmezliğine yönelik testler sunmakta olsa da bu testlerde bütün hastalarda ciddi toksisite riskinin saptandığı görülmemiştir. Bu nedenle, kan sayımlarının yakından izlemi yine de gereklidir.

- Allopurinol, oksipurinol veya tiopurinol (bkz. Bölüm 4.5)
- ACE inhibitörleri, trimetoprim/sülfometoksazol, simetidin veya indometasin (bkz. Bölüm 4.5)

Antikoagülanlar azatioprinle birlikte verildiğinde koagülasyon yakından izlenmelidir.

Primer veya sekonder toksisitesi miyelosupresyon olan başka tıbbi ürünler ile birlikte kullanıldığında azatioprinin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Aşırı Duyarlılık

Geçmişinde 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlılığı olduğundan şüphelenilen hastalara, allerji testleri ile hastanın 6-merkaptopürine karşı aşırı duyarlı olduğu, ama azatioprin açısından negatif olduğu doğrulanmadıkça, bunun ön ilacı olan azatiopirin kullanmaları önerilmemelidir.

Kalıtsal NUDT15 gen mutasyonu olan hastalar

Kalıtsal mutasyona uğramış NUDT15 geni olan hastalar, klasik tiyopürin tedavisi dozlarında, erken lökopeni ve alopesi gibi şiddetli azatioprin toksisitesi açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalardan, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.2) genellikle dozun azaltılması gereklidir. NUDT15 c.415C> T'nin sıklığı Doğu Asyalılarda yaklaşık %10, Hispaniklerde %4, Avrupalılarda %0,2 ve Afrikalılarda %0 olarak etnik değişkenlik göstermektedir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda azatioprin uygulaması sırasında dikkatli olunması önerilir. Bu hastalarda başlangıç dozunun azaltılması değerlendirilmeli ve hematolojik yanıt dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)

Lesch-Nyhan sendromu

Sınırlı sayıda kanıtlar, hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz eksikliği (Lesch-Nyhan sendromu) olan hastalarda azatioprinin etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, bu hastalardaki anormal metabolizma göz önüne alındığında, bu hastalara azatioprin verilmesi önerilmez.

Nöromusküler blokör ajanlar

Azatioprin, atrakuryum, roküronyum, sisatraküryum veya süksametonyum (süksinilkolin olarak da bilinir) gibi nöromusküler bloke edici ajanlarla birlikte verildiğinde özel dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.5). Anestezi uzmanları, ameliyattan önce hastalarına azatioprin verilip verilmediğini kontrol etmelidir.

Mutajenisite

İMURAN ile tedavi edilen erkek ve kadın hastalarda kromozomal anormallikler gösterilmiştir. İMURAN'ın bu anormalliklerin gelişimindeki rolünü değerlendirmek güçtür.

Zamanla ortadan kalkan kromozomal anormallikler İMURAN ile tedavi edilen hastaların çocuklarında lenfositlerinde gösterilmiştir. Son derece seyrek görülen durumlar dışında, İMURAN ile tedavi edilen hastaların çocuklarında fiziksel bir anormallik kanıtının ortaya çıktığı gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.6).

İMURAN ve uzun dalga ultraviyole ışınlarının, İMURAN ile tedavi edilen bir dizi hastalığı olan kişilerde sinerjistik klastojenik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Karsinogenisite (bkz. Bölüm 4.8)

Azatioprin dahil olmak üzere, immünosüpresif tedavi alan hastalar, lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer maligniteler, özellikle cilt kanserleri (melanomlar ve –melanom olmayanlar), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayan) ve in situ uterin serviks kanseri gelişmesi açısından risk altındadır. Artan risk, immünosüpresyonun derecesi ve süresi ile ilişkili görünmektedir. İmmünosüpresyonun kesilmesi ile lenfoproliferatif hastalıklarda kısmi regresyon sağlanabildiği bildirilmiştir.

Çoklu immünosüpresanları (tiyopürinler dahil) içeren bir tedavi rejimi kullanırken dikkatli olunmalıdır çünkü bu bazılarının ölüme yol açtığı bildirilen lenfoproliferatif hastalıklarla sonuçlanabilmektedir. Eş zamanlı olarak uygulanan çoklu immünosüpresanların birlikte verilmesi Epstein-Barr virüsü (EBV)-ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar riskini arttırmaktadır.

Multipl immünosupresif ajanları alan hastalar fazla immunosupresyon riski altında olabilir bu nedenle bu tür tedaviler etkili olabileceği en alt seviyede sürdürülmelidir.

Genellikle hastalarda cilt kanseri riskini artırdığı için güneş ve UV ışıklarına maruziyet sınırlandırılmalı, ayrıca hastalar koruyucu giysiler giymeli ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanılmalıdır.

Azatioprin tek başına veya anti-TNF ajanları ya da diğer immünosupresanlar ile birlikte kullanıldığında, hepatosplenik T hücresi lenfoma raporları alınmıştır. Bildirilen vakaların çoğunun İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBD) popülasyonunda ortaya çıkmasına rağmen, bu popülasyonun dışında da bildirilen vakalar da vardır (bkz. Bölüm 4.8).

Makrofaj aktivasyon sendromu

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), otoimmün rahatsızlıkları olan, özellikle İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBD) olan hastalarda gelişebilen, bilinen ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır ve azatioprin kullanımı ile bu durumun gelişme olasılığı artabilir. MAS ortaya çıkarsa veya bundan şüpheleniliyorsa, değerlendirme ve tedaviye olabildiğince erken başlanmalı ve azatioprin tedavisi kesilmelidir. MAS için bilinen tetikleyiciler olduğundan, doktorlar EBV ve sitomegalovirüs (CMV) gibi enfeksiyon semptomlarına dikkat etmelidir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Pürin analoglarının (azatiyoprin ve merkaptopurin) uygulanması, niasin yoluna müdahale edebilir ve potansiyel olarak nikotinik asit eksikliği/pellagraya yol açabilir. Özellikle İBH (Crohn hastalığı, ülseratif kolit) hastalarında azatioprin kullanımıyla ilgili az sayıda vaka

rapor edilmiştir. Lokalize pigment döküntü (dermatit); gastroenterit (ishal); ve bilişsel gerileme (demans) dahil yaygın nörolojik bozukluklar ile başvuran bir hastada pellagra tanısı düşünülmelidir. Niasin/nikotinamid takviyesi ile birlikte uygun tıbbi tedavi başlatılmalı ve azatioprinin dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir.

Varisella zoster virüs enfeksiyonu (bkz. Bölüm 4.8.)

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu (VZV; su çiçeği ve herpes zoster) immünosupresanların uygulanması sırasında şiddetli hale gelebilir. Özellikle aşağıdaki durumlarda dikkatli olunmalıdır.

İmmünosupresanları uygulamaya başlamadan önce hekimin hastada herhangi bir VZV hikayesi olup olmadığı kontrol edilmelidir. Daha önce maruziyetleri belirlemek için serolojik testlerin yapılması yararlı olabilir. Daha önce herhangi bir maruziyet hikayesi olmayan hastalar suçiçeği veya herpes zosterli kişilerle temastan kaçınmalıdır. Eğer hasta VZV'ye maruz kalmışsa hastaların suçiçeği veya herpes zoster geliştirmesini önlemek için özel ilgi gösterilmelidir ve varisella zoster immünglobuliniyle (VZIG) pasif immunizasyon düşünülebilir.

Eğer hasta VZV ile enfekte ise, antiviral ve destekleyici tedavi dahil uygun önlemler alınmalıdır.

Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)

Diğer immünosüpresif ajanlar ile birlikte azatioprin alan hastalarda JC (Human polyomavirus 2) virüsün neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyon olan PML bildirilmiştir. PML'yi düşündüren ilk belirti veya semptomlarda immünosüpresif tedavi kesilmeli ve bir tanı koymak için uygun değerlendirme yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit B (bkz. Bölüm 4.8)

Hepatit B taşıyıcıları (altı aydan uzun süredir hepatit B yüzey antijeni [HBsAg] pozitif olan hastalar olarak tanımlanır) veya belgelenmiş geçmiş HBV enfeksiyonu olan, immünosupresanlar alan hastalar, serum HBV DNA ve ALT seviyelerinde asemptomatik artışlarla birlikte HBV replikasyonunun yeniden aktivasyonu riski altındadır. Oral anti-HBV ajanlarıyla profilaktik tedaviyi içeren ilgili kılavuzlar dikkate alınabilir.

Ksantin oksidaz inhibitörleri

Eğer allopurinol, oksipurinol ve/veya tiyopurinol azatioprin ile birlikte kullanılırsa, azatioprin dozu orijinal dozunun çeyreğine düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nöromüsküler ajanlar

Azatioprin, tübokürarin veya süksinilkolin gibi nöromüsküler etkili ajanlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkat edilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca süksinilkolin gibi depolarize edici ajanlar tarafından ortaya çıkarılan nöromüsküler bloğu güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.5). Hastalara, ameliyattan önce anestezi uzmanına, aldıkları azatioprin tedavisi hakkında bilgi vermeleri tavsiye edilmelidir.

Her bir İMURAN 25 mg Film Kaplı Tablet 37 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda, süt ve süt içeren ürünler

Azatioprinin gıda ile birlikte verilmesi sistemik maruziyeti biraz azaltabilir. Ancak bu muhtemelen klinik açıdan önemli değildir (bkz.Bölüm 4.8). Bu nedenle, azatioprin yemekle birlikte veya aç karnına alınabilir, ancak hastalar uygulama yöntemini standartlaştırmalıdır. 6-merkaptopürini metabolize eden bir enzim olan ksantin oksidaz içerdiğinden ve bu nedenle 6-merkaptopürin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabileceğinden, süt veya süt içeren ürünler ile birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Aşılar

Azatioprinin immünosupresif aktivitesi, canlı aşılarla atipik ve potansiyel olarak zararlı bir yanıtla sonuçlanabilir. Bu nedenle hastaların, İMURAN ile tedavilerinin bitiminden en az 3 ay sonrasına kadar canlı aşı yaptırmamaları önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Ölü aşılarla karşı azalan bir yanıt olasılığı yüksektir ve İMURAN ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda hepatit B aşısına böyle bir yanıt gözlenmiştir.

Küçük bir klinik çalışma, standart terapötik azatioprin dozlarının, ortalama anti-kapsüler spesifik antikor konsantrasyonu temelinde değerlendirildiğinde, çok değerlikli pnömokok aşısına verilen yanıtı zararlı bir şekilde etkilemediğini göstermiştir.

Birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin azatioprine etkisi

Ribavirin

Ribavirin inozin monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek aktif 6-tioguanin nükleotidlerin daha düşük üretimine yol açar. Azatioprin ve ribavirinin eşzamanlı uygulamasını takiben şiddetli miyelosupresyon bildirilmiştir; bu yüzden, birlikte uygulanmaları önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Sitostatik/miyelosupresif ajanlar (bkz. Bölüm 4.4).

Mümkünse sitostatik ajanların veya penisilamin gibi miyelosupresif etkiye sahip olabilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Azatioprin ve trimetoprim/sulfometoksazol arasında ciddi hematolojik anormallikler ile sonuçlanan birbiriyle çelişen etkileşim raporları mevcuttur.

Azatioprin ve ACE İnhibitörlerinin birlikte uygulanmasına bağlı olarak hematolojik anormalliklerin gelişebileceğini öne süren vaka raporları bulunmaktadır.

Simetidin ve indometazinin, eşzamanlı azatioprin uygulamasıyla artabilen miyelosupresif etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür.

Allopürinol/oksipürinol/tiyopürinol ve diğer ksantin oksidaz inhibitörleri

Ksantin oksidaz aktivitesi allopürinol, oksipürinol ve tiyopürinol tarafından inhibe edilir, bu da biyolojik olarak aktif 6-tioinosinik asidin biyolojik olarak inaktif 6-tiyourik aside dönüşümünün azalmasına neden olur.

Allopürinol, oksipürinol ve / veya tiyopürinol, 6-merkaptopürin veya azatioprin ile birlikte verildiğinde, 6 merkaptopürin ve azatioprin dozu orijinal dozun % 25'ine düşürülmelidir (bkz.Bölüm 4.2).

Klinik dışı verilere göre febüksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri azatioprinin aktivitesini uzatabilir ve kemik iliği baskılanmasının artmasına neden olabilir. Azatioprinin

yeterli doz azaltımını belirlemek için veriler yetersiz olduğundan eşzamanlı uygulama önerilmemektedir.

Febuksostat gibi diğer ksantin oksidaz inhibitörleri, azatioprin metabolizmasını azaltabilir. Yeterli doz azaltımını belirlemek için veriler yetersiz olduğundan eşzamanlı uygulama önerilmemektedir.

Aminosalisilat

Aminosalisilat türevlerinin (örn. olsalazin, mesalazin veya sülfasalazin) TPMT enzimini inhibe ettiğine ilişkin in vitro ve in vivo kanıt vardır. Bu nedenle, aminosalisilat türevleri ile birlikte uygulandığında daha düşük dozlarda azatioprin kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m², oral) 6-merkaptopürinin EAA değerini yaklaşık %31 ve metotreksat (2 veya 5 mg/m², intravenöz) 6-merkaptopürin EAA değerini sırasıyla %69 ve %93 artırmıştır.

İnfliksimab

Azatioprin ve infliksimab arasında bir etkileşim gözlenmiştir. Azatioprin almakta olan hastalar, infliksimab infüzyonunu izleyen ilk haftalarda 6-TGN (6-tiyoguanin nükleotid, azatioprinin aktif bir metaboliti) seviyelerinde geçici artışlar ve ortalama lökosit sayısında bir düşüş yaşamıştır ve bu değişiklikler 3 ay sonra önceki seviyelere geri dönmüştür.

Nöromüsküler Ajanlar

Azatioprinin kürar, d-tubokürarin ve pankuronyum gibi depolarizan olmayan kas gevşetici ilaçların etkisini antagonize ettiğine ilişkin klinik kanıt vardır. Deneysel veriler, azatioprinin, d-tubokürarin tarafından üretilen nöromüsküler blokajı tersine çevirdiğini doğrulamaktadır ve azatioprinin, süksinilkolin tarafından oluşturulan nöromüsküler blokajı güçlendirdiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bu etkileşimin gücünde dikkate değer değişkenlik mevcuttur.

Azatioprinin diğer tıbbi ürünlere etkisi

Antikoagülanlar

Azatioprin ile birlikte uygulandığında, varfarin ve asenokumarolün antikoagülan etkisinin inhibisyonu bildirilmiştir; bu nedenle daha yüksek dozlarda antikoagülan gerekebilir. Antikoagülanlar azatioprin ile eşzamanlı uygulandığında pıhtılaşma testlerinin yakından izlenmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İnsanlarda İMURAN'ın teratojenitesiyle ilgili bulgular belirsizdir. Tüm sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, eşlerden herhangi biri İMURAN alıyorsa yeterli kontraseptif önlemler tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Azatioprin ve metabolitlerinin anneden fetüse transplasental ve transamniyotik yoldan önemli ölçüde geçtiği gösterilmiştir.

İMURAN risk ve fayda değerlendirilmesi yapılmadan, hamile veya yakın zamanda hamile kalma ihtimali olan hastalara verilmemelidir.

Azatioprinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

İMURAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Azatioprin tedavisiyle ilişkili olarak bazen gebelik kolestazı rapor edilmiştir. Gebelik kolestazının erken teşhisi ve azatioprinin kesilmesi fetus üzerindeki etkiyi en aza indirebilir. Ancak gebelik kolestazı doğrulanırsa anneye faydası ve fetus üzerindeki etkisi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

İMURAN tedavisi gören kadınların kolostrumunda ve anne sütünde 6-merkaptopürin tespit edilmiştir. Mevcut veriler, anne sütünden atılanın düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Mevcut sınırlı verilerden, yenidoğanlara / bebeklere yönelik riskin olasılığının olmadığı düşünülmektedir, ancak risk tamamen göz ardı edilemez.

İMURAN alan kadınların, faydalar potansiyel risklerden daha ağır basmadığı sürece emzirmeden kaçınmaları önerilir.

Emzirmeye karar verilirse, 6-merkaptopürin güçlü bir immünosupresan olduğu için, emzirilen bebek immünosupresyon, lökopeni, trombositopeni, hepatotoksisite, pankreatit veya 6-merkaptopürine maruziyetin diğer semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İMURAN tedavisinin insan fertilitesi üzerindeki spesifik etkisi bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İMURAN'ın sürüş performansı veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkisine ilişkin veri yoktur. Azatioprinin farmakolojisinden bu aktiviteler üzerinde zararlı bir etki öngörülememektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En önemli advers reaksiyonlar arasında en sık lökopeni, trombositopeni veya anemi olarak ortaya çıkan kemik iliği depresyonu; viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar; hayatı tehdit eden karaciğer hasarı; aşırı duyarlılık, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz yer almaktadır.

İMURAN'a yönelik istenmeyen etkilerin sıklığının belirlenmesini desteklemek amacıyla kullanılacak modern klinik bir dokümantasyon yoktur. İstenmeyen etkilerin insidansları endikasyonlarına göre değişebilir. Sıklık sınıflandırması aşağıdaki şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Diğer immünosüpresanlarla kombine olarak azatioprin alan transplantasyon hastalarında viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar.

Yaygın olmayan: Diğer hasta popülasyonlarında viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar.

Çok seyrek: Diğer immünosüpresanlarla kombine azatioprin kullanımı sonrası JC virüs ilişkili PML olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

İMURAN'ı tek başına veya diğer immünosüpresanlarla özellikle kortikosteroidlerle kombine olarak alan hastalar, şiddetli veya atipik varisella enfeksiyonu, hepatit B, herpes zoster ve diğer enfeksiyöz ajanlar dahil viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı bir duyarlılık artışı gösterirler (bkz. Bölüm 4.4.).

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Seyrek:

Lenfoproliferatif bozukluklar, cilt kanserleri (melanomlar ve melanom olmayanlar), sarkomlar (Kaposi ve Kaposi olmayanlar) ve in situ uteri serviks kanseri, akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom dahil neoplazmalar (bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Hepatosplenik T hücreli lenfoma (bkz. Bölüm 4.4)

Non - Hodgkin lenfoma ve diğer malign durumların özellikle cilt kanserleri (melanom ve non - melanom), sarkomlar (Kaposi ve Kaposi olmayan), in situ uterin serviks kanseri gibi durumların gelişme riski, immünosüpresan ilaçlar alan hastalarda özellikle de nakil alıcılarında artmıştır ve bu nedenle agresif tedavi alan transplant alıcılarında bu tür tedaviler en alt etkili düzeyde sürdürülmelidir. Bağışıklık sisteminin baskılanmış olduğu romatoid artrit hastalarında Non Hodgkin lenfoma geliştirme riskinin yüksek olduğu durumlar genel popülasyonla kıyaslandığında en azından kısmen hastalığın kendisi ile ilgili olduğu görülmektedir.

Akut myeloid lösemi ve myelodisplazi (bazıları kromozomal anomalilerle birlikte) seyrek olarak bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği fonksiyonunun baskılanması, lökopeni

Yaygın: Trombositopeni

Yaygın olmayan: Anemi

Seyrek: Agranülositoz, pansitopeni, aplastik anemi, megaloblastik anemi, eritroid hipoplazi

İMURAN daha sıklıkla lökopeni ancak bazen anemi, trombositopeni ve seyrek olarak agranülositoz, pansitopeni ve aplastik anemi olarak ifade edilen dozla ilişkili genellikle geri

dönüşümlü kemik iliği fonksiyonunun baskılanmasına sebep olabilir. Bu gibi durumlar özellikle miyelotoksisiteye yatkınlığı olan hastalarda, örneğin tiyopürin metiltransferaz enziminin (TPMT) eksikliğinde, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan ve İMURAN dozunun azaltılmasında başarısız olunan hastalarda ve aynı zamanda allopürinol tedavisi alıyorlar ise meydana gelebilir.

Geri dönüşümlü, doza bağlı alyuvarların ortalama hacminde ve hemogloblin içeriğinde İMURAN tedavisiyle birlikte artış meydana gelmiştir. Ayrıca megaloblastik kemik iliği değişiklikleri gözlenmiştir fakat şiddetli megaloblastik anemi ve eritroid hipoplazi seyrekdir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite reaksiyonları.

Çok seyrek: Stevens - Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz.

Zaman zaman idiosinkratik hipersensitivite niteliğinde görülen çeşitli farklı klinik sendromlar azatioprin tablet veya enjeksiyon uygulanmasını takiben tanımlanmıştır. Bu sendromlar, genel halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare, ateş, titreme, ekzantem, kızartı, eritema nodozum, vaskülit, adale ağrıları, artralji, hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestaz şeklindedir (bkz. Hepatobiliyer Bozukluklar).

Pek çok vakada, İMURAN ile bir bağlantı olduğu kanıtlanmıştır.

İMURAN tedavisine derhal son verilmesi ve dolaşım destekleyici önlemlerin alınması vakaların büyük bir kısmında iyileşme sağlamıştır. Altta yatan başka patolojiler çok nadir olarak bildirilen ölüm vakalarına katkıda bulunmuştur.

İMURAN'a karşı bir hipersensitivite reaksiyonunun izlenmesinde, devam eden İMURAN uygulamasının gerekliliği kişilere göre dikkatle değerlendirilmelidir

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Pellagra (bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Reversibl pnömoni.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı.

Yaygın olmayan: Pankreatit.

Çok seyrek: Kolit, divertikülit ve bağırsak perforasyonu transplantasyon yapılan popülasyonlarda ve ayrıca şiddetli diyare inflamatuvar bağırsak hastalığı popülasyonlarında bildirilmiştir.

Hastaların az bir kısmında, ilk kez İMURAN aldıklarında mide bulantısı görülür. Mide bulantısı, tabletlerin yemeklerden sonra verilmesi halinde ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte, azatioprin tabletlerin yemek sonrası alınması oral emilimi azaltabilir; bu nedenle, bu şekilde uygulanmasını takiben, terapötik etkinliğinin izlenmesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.2).

İmmünosupresif tedavi uygulanan transplant alıcılarında kolit, divertikülit ve bağırsak perforasyonu dahil ciddi komplikasyonlar tanımlanmıştır. Ancak etiyojisi açıkça

bilinmemektedir ve yüksek doz kortikosteroidler ile ilgili olabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı için İMURAN ile tedavi edilen hastalarda ilacın tekrar verilmesi ile nükseden şiddetli diyaire bildirilmiştir. Bu tür hastalar tedavi edilirken semptomların şiddetlenmesinin ilaca bağlı olabileceği ihtimali her zaman göz önünde tutulmalıdır.

İMURAN ile tedavi olan hastaların küçük bir yüzdesinde, özellikle renal transplant hastalarında ve inflamatuvar bağırsak hastalığı teşhis edilmiş kişilerde pankreatit bildirilmiştir.

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kolestaz ve gebelik kolestazı

Seyrek: Hayati tehlike yaratabilecek karaciğer hasarı.

İMURAN tedavisine bağlı olan kolestaz ve karaciğer fonksiyonunun bozulması bazen bildirilmiştir ve genellikle tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Bu durum hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.8.– Bağışıklık sistem bozuklukları).

Nadir, fakat hayati tehlikesi olan karaciğer hasarı, özellikle transplant hastaları olmak üzere İMURAN'ın uzun dönem uygulamasına bağlı olarak bildirilmiştir. Hastalardaki histolojik bulgular sinüzoidal dilatasyon, peliozis hepatis, vena oklizif hastalığı, nodüler rejeneratif hiperplaziyi içermektedir. Bazı durumlarda İMURAN'ın kesilmesi karaciğer histolojisinde ve semptomlarında geçici veya kalıcı düzelmelerle sonuçlanmıştır.

Deri ve deri -altı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi

Bilinmiyor: Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz), fotosensitivite

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk

Saç kaybı, azatioprin ve diğer immünosupresif ilaçları alan hastalardaki birkaç durumda görülmüştür. Pek çok örnekte tedavinin devam etmesine karşın durum kendiliğinden çözümlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda istenmeyen etkilerin sıklık, tip ve şiddetinin erişkinlerdeki ile aynı olması beklenir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular

Nedeni belli olmayan enfeksiyonlar, boğaz ülserasyonu, morarma ve kanama, İMURAN'ın aşırı dozunun ana belirtileridir ve bunlar 9 ila 14 gün sonra maksimal seviyeye çıkabilecek kemik iliği depresyonu sonucudur. Bu belirtilerin tek bir akut aşırı dozdan sonra değil, kronik aşırı dozdan sonra ortaya çıkması daha olasıdır. Tek bir aşırı dozda 7,5 g azatioprin alan bir hasta bildirilmiştir. Bu aşırı dozun ani toksik etkileri mide bulantısı, kusma ve diyare olup; bunları hafif lökopeni ve karaciğer fonksiyonunda hafif anormallikler izlemiştir. İyileşme sekelsiz olmuştur.

Tedavi

Spesifik bir antidotu olmadığından, kan sayımları yakından izlenmeli ve gerekirse uygun kan transfüzyonu ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. İMURAN'ın doz aşımı durumunda aktif önlemler (aktif kömür kullanımı gibi), ilacın yutulmasından sonraki 60 dakika içinde alınmazsa etkili olmayabilir.

Daha ileri tedavi klinik olarak belirtildiği gibi veya ulusal zehir danışma merkezlerinin önerdiği şekilde yapılmalıdır.

İMURAN kısmen diyaliz edilebilse de, aşırı dozda İMURAN alan hastalar için diyalizin değeri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar, İmmünosüpresantlar, Diğer immünosüpresantlar, azatioprin
ATC kodu: L04AX01

Azatioprin, 6-merkaptopürinin (6-MP) bir imidazol türevidir. Hızlı bir şekilde *in vivo* olarak 6-MP ve bir metilnitroimidazol parçasına yıkılır. 6-MP, hücre zarlarını kolayca geçmekte ve hücre içi olarak, ana aktif nükleotidi tiyoinosinik asit içeren bir dizi pürin tiyo analoguna dönüştürülmektedir. Dönüşüm hızı kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Nükleotidler hücre zarlarını geçmez ve bu nedenle vücut sıvılarında dolaşımda değildir. Doğrudan verilip verilmediğine veya *in vivo* olarak azatioprinden türetilmiş olmasına bakılmaksızın, 6-MP, başlıca inaktif oksitlenmiş metabolit tiyoürik asit olarak elimine edilir. Bu oksidasyon, allopürinol tarafından inhibe edilen bir enzim olan ksantin oksidaz tarafından gerçekleştirilir.

Metilnitroimidazol parçasının aktivitesi açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, birkaç sistemde 6-MP'ye kıyasla azatioprinin aktivitesini değiştirdiği görülmektedir. Azatioprin veya 6-MP'nin plazma konsantrasyonlarının belirlenmesi, bu bileşiklerin etkinliği veya toksisitesi açısından prognostik bir değere sahip değildir.

Etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, önerilen bazı mekanizmalar şunlardır:

1. Pürin antimetaboliti olarak işlev gören 6-MP'in açığa çıkarılması.
2. SH gruplarının alkilasyon ile olası blokajı.
3. Nükleik asit biyosentezinde pek çok yolun inhibe edilmesi ve böylece, immün cevabın verilmesi ve şiddetlenmesi ile ilgili hücrelerin proliferasyonunun önlenmesi.
4. Pürin tioanalogların dahil edilmesi yolu ile deoksiribonükleik asidin (DNA) zarar görmesi.

Bu mekanizmalar nedeniyle, İMURAN'ın terapötik etkisi ancak birkaç hafta ya da aylarca tedaviden sonra açığa çıkabilir.

İMURAN üst gastrointestinal kanaldan iyi emiliyor görünmektedir. [³⁵S]-azatioprin verilmiş farelerde yapılan çalışmalar, herhangi bir belirli dokuda alışılmadık derecede büyük bir konsantrasyon göstermemiştir ve beyinde çok az [³⁵S]-işareti bulunmuştur

Azatioprin ve 6-merkaptopürinin plazma seviyeleri, İMURAN'ın terapötik etkililiği veya toksisitesi ile iyi korelasyon göstermez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Azatioprin, oral uygulamayı takiben iyi emilir. Azatioprin ile gıda etkisi çalışmaları olmamasına karşın, azatioprin ile ilişkili olarak, 6-merkaptopürin ile farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır. 6-merkaptopürinin ortalama bağıl biyoyararlanımı, bir gecelik açlık ile karşılaştırıldığında, yiyecek ve süt ile birlikte uygulamayı takiben yaklaşık % 27 daha düşük olmuştur. 6-merkaptopürin, ksantin oksidaz varlığına bağlı olarak sütte stabil değildir (30 dakika içinde % 30 bozulma) (bkz.Bölüm 4.2) Azatioprin yemekle birlikte veya aç karnına alınabilir, ancak hastalar uygulama yöntemini standardize etmelidir. İMURAN, süt veya süt içeren ürünler ile birlikte alınmamalıdır (bkz.Bölüm 4.2).

[³⁵S] -azatioprinin oral uygulamasından sonra, maksimum plazma radyoaktivitesi 1-2 saatte ortaya çıkar ve 4-6 saatlik bir yarı ömürle bozulur. Bu, azatioprinin kendi tahmini yarı ömrü değildir, ancak azatioprinin ve ilacın [³⁵S] içeren metabolitlerinin plazmadan eliminasyonunu yansıtır. Azatioprinin hızlı ve kapsamlı metabolizmasının bir sonucu olarak, plazmada ölçülen radyoaktivitenin sadece bir kısmı metabolize edilmemiş ilahtan oluşur.

Azatioprinin intravenöz uygulamasını takiben azatioprin ve 6 merkaptopürinin plazma konsantrasyonunun tayin edildiği çalışmalarda, azatioprin için ortalama plazma T_{1/2}'nin 6-28 dakika aralığında ve ortalama plazma T_{1/2}'nin ilacın IV yolla verilmesini takiben 38 ila 114 dakika aralığında olduğunu tahmin etmiştir.

Dağılım

Azatioprinin kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{dss}) bilinmemektedir. 6-MP'nin ortalama (± SS) görünen V_{dss}'si 0,9 (±0,8) L/kg'dır, ancak 6-MP tüm vücutta (ve yalnızca karaciğerde değil) temizlendiğinden bu eksik bir tahmin olabilir.

Azatioprinin yaklaşık %30'u proteinlere bağlıdır.

Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) 6-MP konsantrasyonları IV veya oral uygulamadan sonra düşüktür veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Tiyopürin S-Metil Transferaz (TMPT)

TPMT aktivitesi, kırmızı kan hücresi 6-merkaptopürinden türetilmiş tiyoguanin nükleotid konsantrasyonu ile ters orantılıdır ve daha yüksek tiyoguanin nükleotid konsantrasyonları, beyaz kan hücresi ve nötrofil sayımlarında daha fazla azalmaya neden olur. TPMT eksikliği olan kişiler çok yüksek sitotoksik tiyoguanin nükleotid konsantrasyonları geliştirir.

Genotip test bir hastanın allelik kalıbını belirleyebilir. Mevcut durumda 3 allel - TPMT * 2, TPMT * 3A ve TPMT * 3C - düşük TPMT aktivitesi seviyelerine sahip bireylerin yaklaşık % 95'ini oluşturmaktadır.

Hastaların yaklaşık % 0,3'ü (1: 300) TPMT geninin iki fonksiyonel olmayan alleline (homozigot eksik) sahiptir ve çok az saptanabilir enzim aktivitesine sahiptirler veya hiç enzim aktiviteleri yoktur.

Hastaların yaklaşık % 10'unda düşük veya orta düzeyde TPMT aktivitesine yol açan bir TPMT fonksiyonel olmayan alel (heterozigot) vardır ve bireylerin % 90'ı iki fonksiyonel allel ile normal TPMT aktivitesine sahiptir. Ayrıca çok yüksek TPMT aktivitesine sahip yaklaşık % 2'lik bir grup da olabilir. Fenotipik test, kırmızı kan hücrelerindeki tiyopürin nükleotidlerinin veya TPMT aktivitesinin düzeyini belirler ve ayrıca bilgilendirici de olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Eliminasyon:

100 mg ³⁵S-azatioprinin oral uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin %50'si 24 saat içinde idrarla, %12'si ise 24 saat sonra dışkıyla atılmıştır. İdrardaki ana bileşik, aktif olmayan oksitlenmiş metabolit tiyoürik asittir. Azatioprin veya 6-MP olarak idrarla %2'den azı atılmıştır. Azatioprin, normal gönüllülerde 3L/dakikadan daha yüksek toplam klerens ile yüksek bir ekstraksiyon oranına sahiptir. Azatioprinin renal klerensi veya yarı ömrü hakkında veri yoktur. 6-MP'nin renal klerensi ve 6-MP'nin yarı ömrü sırasıyla 191 mL/dak/m² ve 0,9 saattir.

Azatioprinin bir metaboliti olan merkaptopurin, azatioprin tedavisi alan kadınların kolostrumunda ve anne sütünde tanımlanmıştır.

Azatioprin esas olarak idrarda 6-tiyoürik ürik asit olarak atılır. 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol de idrarda minor bir eliminasyon ürünü olarak tespit edilmiştir. Bu, azatioprinin, 6-merkaptopürin ve 1-metil-4-nitro-5- (S-glutatiyonil) imidazolü oluşturmak için nitroimidazol halkasının 5-pozisyonuna nükleofilik atak ile ayrıştırılmasını ifade eder. İlacın küçük bir kısmı S atomu ve pürin halkası arasında bölünebilir. Uygulanan azatioprinin dozunun sadece küçük bir kısmı metabolize olmadan idrarla atılır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Veri mevcut değildir.

Özel hasta popülasyonları

Pediyatrik popülasyon-Fazla kilolu çocuklar

ABD'de yapılan bir klinik çalışmada, 18 çocuk (3 ila 14 yaş arası) kilo: boy oranı 75 persentilin altında ve üstünde olmak üzere eşit olarak iki gruba ayrıldı. Her bir çocuk 6-merkaptopürin idame tedavisi görüyordu ve doz vücut yüzey alanlarına göre hesaplanmıştı. 75 persentilin üstündeki grupta 6-merkaptopürinin ortalama EAA (0-∞), 75 persentilin altındaki gruptan 2,4 kat daha düşüktü. Bu nedenle, aşırı kilolu olduğu düşünülen çocuklar, doz aralığının üst limitinde azatioprin dozlarına ihtiyaç duyabilir ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Azatioprin ile yapılan çalışmalar, üremik hastalarda 6 merkaptopürin farmakokinetiğinde renal transplant hastalarına kıyasla bir fark olmadığını göstermiştir. Böbrek yetmezliğinde

azatioprinin aktif metabolitleri hakkında çok az şey bilindiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Azatioprin ve / veya metabolitleri hemodiyaliz ile, radyoaktif metabolitlerin yaklaşık % 45'i 8 saatlik diyaliz sırasında elimine edilir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Karaciğer hastalığı olmayanlar, karaciğer hastalığı olanlar (ancak sirozu olmayanlar) ve karaciğer hastalığı ve sirozu olanlar olmak üzere üç renal transplant hasta grubunda azatioprin ile bir çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma 6-merkaptopürin maruziyetinin karaciğer hastalığı olmayan hastalara kıyasla karaciğer yetmezliği olan (siroz olmayan) hastalarda 1,6 kat ve karaciğer yetmezliği ve sirozu bulunan hastalarda ise 6 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Teratojenite:

Organogenez süresi boyunca 5 ila 15 mg / kg vücut ağırlığı / gün dozlarında azatioprin verilen hamile sıçanlar, fareler ve tavşanlarda yapılan çalışmalar, değişen derecelerde fetal anormallikler göstermiştir. Teratojenite, tavşanlarda 10 mg / kg vücut ağırlığı / gün olarak saptanmıştır.

Mutajenisite:

Azatioprin bir dizi in vitro ve in vivo genotoksisite analizlerinde mutajenik bulunmuştur.

Zamanla ortadan kaybolan kromozom anormallikleri, İMURAN ile tedavi edilen hastaların yavrularından alınan lenfositlerde gösterilmiştir. Son derece nadir durumlar dışında, İMURAN ile tedavi edilen hastaların yavrularında anormallığe ilişkin açık bir fiziksel kanıt gözlenmemiştir. Bir dizi hastalık için azatioprin ile tedavi edilen hastalarda azatioprin ve uzun dalga boylu ultraviyole ışığın, sinerjik bir klastojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Annenin gebelikte özellikle kortikosteroidlerle kombinasyon halinde, azatioprine maruziyetini takiben, rahim-içi büyüme geriliği, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı raporları bildirilmiştir. Ayrıca anne veya babanın maruziyetini takiben spontan düşük raporları da mevcuttur.

Anneleri gebelikleri boyunca azatioprin alan yenidoğanların bir kısmında lökopeni ve / veya trombositopeni bildirilmiştir. Hamilelik sırasında hematolojik izlemede ekstra özen gösterilmesi tavsiye edilir.

Karsinojenisite

Azatioprinin uzun süreli karsinojenisite çalışmaları, insan terapötik dozunun 2 katına kadar olan dozajlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış farelerde daha düşük dozajlarda, farelerde ve sıçanlarda sırasıyla lenfosarkomların yanı sıra epitelyal tümörler ve karsinomların insidansında artış olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü)
Prejelatinize nişasta
Mısır nişastası
Stearik asit
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Makrogol 400
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İMURAN 25 mg film kaplı tablet, 100 adet, blisterde / karton kutuda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kaplı olmayan İMURAN tabletler sağlık uzmanlarının sitotoksik ilaçların kullanımı ile ilgili yürürlükteki bölgesel talimatlar ve/veya düzenlemelere uygun olarak kullanılmalıdır.

Tabletin film kaplamasının bozulmamış olması şartıyla, film kaplı İMURAN tabletlerin tutulmasında herhangi bir risk yoktur. Film kaplı İMURAN tabletler bölünmemelidir ve film kaplamasının bozulmamış olması sağlanmalıdır. Bunların dışında tabletlerin kullanımına ilişkin ek bir önlem gerekli değildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASPEN Europe GmbH lisansı ile
VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No:127 ASTORIA İş Merkezi A Blok K8 Esentepe, Şişli –İstanbul

Tel no: 0 212 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

129/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

09. 04. 2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ